

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

472
N^o.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André BELLOTTE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 2 septembre 1909, à Vivier-au-Court (Ardennes).

**Le Syndrome de Cushing
et ses Rapports
avec le Basophilisme Hypophysaire**

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

André BELLOTTE

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 2 septembre 1909, à Vivier-au-Court (Ardennes).

**Le Syndrome de Cushing
et ses Rapports
avec le Basophilisme Hypophysaire**

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Léon BINET.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Clinique médicale	Marcel LABBE.
	LEREBOULET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	FUNK Pathologie chirurgicale.
BARIETY Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BEZANÇON (Justin) Hydrologie.	GAYET Physiologie.
BOULIN Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	GIROUD Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.
CHEVALLIER .. Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAZARD Pharmacologie.
DOGNON Physiologie.	HUGUENIN Anatomie pathologique
FEY Urologie.	JOANNON Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.

MM.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE ... Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé.
 LEDOUX-LEBARD
 PHILIBERT, agrégé
 RUPPE
 WEIL-HALLE

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Microbiologie.
 Stomatologie.
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

Médecin de l'Hôpital Necker.

Officier de la Légion d'Honneur.

Croix de guerre.

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR R. WEISMANN-NETTER

Dont les conseils me furent un guide précieux. Qu'il trouve ici mes remerciements et l'expression de ma reconnaissance.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT

*Dont la haute autorité en neuro-chirurgie
a rendu possible l'achèvement de ce tra-
vail. Je lui adresse le témoignage de ma
profonde gratitude pour la bienveillance
qu'il m'a montrée.*

A MES MAÎTRES D'EXTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE PRUVOST

Médecin de l'Hôpital Tenon.

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT PROUST (*in memoriam*)

Chirurgien de l'Hôpital Laënnec.

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS HOUDARD

Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière.

MONSIEUR LE DOCTEUR H. WELTI

Chirurgien des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ MAURER

Chirurgien des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES BROUARDEL

Médecin honoraire de l'Hôpital Necker.
Membre de l'Académie de Médecine.

MONSIEUR LE DOCTEUR CLOVIS VINCENT

Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. L. CHIRIE

Accoucheur de l'Hôtel-Dieu.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. WEISMANN-NETTER

Médecin de l'Hôpital Raymond-Poincaré (Garches).

MEIS ET AMICIS

INTRODUCTION

Le syndrome complexe décrit en 1932 par CUSHING (1) et auquel le nom de cet auteur est resté attaché, a donné lieu depuis à de nombreuses discussions non seulement cliniques, mais encore et surtout anatomo-pathologiques.

En effet, si les cas cliniquement authentiques de ce « syndrome de CUSHING » sont encore relativement peu nombreux, l'intérêt qu'ils ont suscité est considérable. Il faut d'ailleurs reconnaître que la littérature médicale française a apporté à la liste des cas cliniques une contribution assez modeste : les malades présentés en France avec le diagnostic de « maladie de CUSHING » l'étaient en général avec une certaine réserve,

L'apparition de ce nouveau syndrome obligeait évidemment à reconsidérer certaines idées acquises et, sans vouloir dès à présent discuter le problème anatomo-pathologique, on peut bien dire que la controverse a surtout porté sur l'identité des symptômes évoqués par CUSHING avec ceux que l'on observe dans l'interrénalisme.

Certes, CUSHING lui-même a quelque peu modifié son opinion première, en admettant que le syndrome par lui décrit constituait une maladie multi-

glandulaire, dont la lésion fondamentale restait le basophilisme du lobe antérieur de l'hypophyse. Cependant, il n'est pas douteux que certains cas cliniquement typiques n'ont montré que la seule lésion hypophysaire d'hyperbasophilisme; d'autre part, des cas cliniquement non moins caractérisés ont montré des perturbations plus ou moins marquées dans diverses glandes, à l'exclusion de toute manifestation appréciable au niveau de l'hypophyse; enfin, et cette remarque est à l'origine du travail qui va suivre, il s'est trouvé un certain nombre de cas, répondant exactement au type clinique décrit par CUSHING, dans lesquels il fut bien découvert une lésion hypophysaire, mais *cette lésion n'étant ni un adénome basophile, ni une hyperplasie basophile*.

Nous apportons ici trois nouveaux cas, dont deux au moins entrent dans cette catégorie.

Dans ces conditions, reprenant les arguments d'un certain nombre d'auteurs, on est fondé à se demander si la maladie de CUSHING, qui est une entité clinique, est aussi une entité anatomique. En d'autres termes, nous posons la question de savoir quelle part de responsabilité il faut attribuer au basophilisme hypophysaire dans la genèse de ce tableau clinique. Ayant ainsi situé la question, nous allons voir les éléments que nous pouvons apporter dans le débat.

LE SYNDROME CLINIQUE

Il apparaît dans la plupart des cas chez des adultes jeunes, et semble frapper avec prédilection le sexe féminin. On a décrit des cas, plus ou moins complets, apparus chez l'adolescent et même chez l'enfant : nous ne nous y attarderons pas, le sujet que nous voulons traiter étant beaucoup plus général.

CUSHING, parlant de cette affection chez la femme, la décrivait primitivement comme un syndrome d'obésité douloureuse, avec hypertrichose et aménorrhée, ainsi qu'une inversion des caractères sexuels secondaires. Ce ne sont là que les grandes lignes ; il nous faut tenir compte en effet des cas apparus chez l'homme, et aussi de certains troubles qui, pour n'être pas aussi évidents que l'obésité, n'en constituent pas moins des éléments essentiels du syndrome.

A. — L'ASPECT DU MALADE : est devenu classique depuis le tableau qu'en a tracé CUSHING.

— *L'obésité* en est le facteur principal. Mais il s'agit d'une obésité spéciale par ses conditions d'apparition et par sa localisation. Elle est généralement

le premier signe en date, apparaissant, ainsi que nous l'avons dit, chez un adulte jeune; elle se développe rapidement et invinciblement, se traduisant par une ascension progressive de la courbe du poids. Dans un des cas originaux cités par CUSHING, l'accroissement du poids avait atteint 40 %. Néanmoins, c'est là un fait assez rare, l'obésité est souvent plus modérée et ce qui frappe, ce n'est pas tant son intensité que sa localisation particulière. En effet, le tissu adipeux s'accumule électivement à la face et au cou, au tronc et à la paroi abdominale antérieure. Au reste, la consistance des tissus dans ces régions est d'une fermeté inattendue, que CUSHING rapporte à une certaine infiltration œdémateuse. La face prend alors l'aspect caractéristique de « pleine lune », l'adiposité affectant surtout les parties basses des joues, et l'abdomen acquiert une proéminence comparée par CUSHING à celle d'une grossesse à terme; pourtant, l'adiposité paraît se cantonner à la partie médiane de l'abdomen, laquelle pointe en avant alors que les flancs sont, par comparaison, relativement plats.

Ce qui est remarquable, c'est que les membres ne participent pas à ce processus d'adiposité : aussi paraissent-ils étonnement grêles, d'autant plus qu'ils sont souvent le siège d'une atrophie musculaire.

— *La perturbation du système pileux* est également un des signes qui frappent le plus. Ce qui se passe chez la femme est à cet égard particulièrement sensible : apparition de poils sur les lèvres, le

menton et les joues, disposition masculine des poils sur le pubis et le tronc. Le contraire paraît se passer chez l'homme adulte : ralentissement de la croissance de la barbe, perte des cils et des sourcils; en réalité, ce sont là des faits inconstants et en tout cas beaucoup moins saisissants que ce que l'on observe chez la femme.

— *La peau* est sèche, tendue par la graisse, et présente dans certains cas une pigmentation rouge foncé; il semble qu'il soit plus fréquent d'observer une coloration rosée des téguments, surtout à la face.

En outre, il y a fréquemment des *stries cutanées rouge foncé* (purplish striae, striae cutis distensae), larges, siégeant surtout au bas-ventre où elles semblent irradier du pubis vers les flancs, rappelant les vergetures de la grossesse. Ces stries, cependant, peuvent se voir en d'autres régions. Le *purpura* serait également un signe fréquent (2), apparaissant surtout aux points de pression.

— Ces malades sont enfin *souvent voûtés*, présentant une cyphose parfois si marquée que la taille peut en être diminuée de plusieurs centimètres.

B. — LE SYNDROME GÉNITAL, second élément important, consiste en une diminution de l'activité génitale.

Chez les femmes, il y a *aménorrhée précoce et frigidité*.

Chez les hommes, c'est *l'impuissance*, mais qui paraît inconstante, et ne s'installe du reste qu'à une période avancée de la maladie.

C. — L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ne manque guère au cours du syndrome de CUSHING, sujette d'ailleurs à de brusques variations.

D. — UN SYNDROME DOULOUREUX SUBJECTIF enfin vient compléter l'ensemble de ces grands symptômes; il s'agit de douleurs variables dans leur siège et dans leur intensité, consistant surtout en céphalées, douleurs abdominales, rachialgies, accompagnées par une fatigabilité croissante, conduisant à l'asthénie terminale extrême.

Tels sont les principaux caractères cliniques du syndrome. A côté de ces signes majeurs, un examen plus approfondi et des examens spéciaux permettront de découvrir :

— des troubles du système osseux, *décalcification et même ostéoporose*, qui sont à l'origine de la cyphose et vraisemblablement aussi des douleurs, et qui peuvent par ailleurs être cause de fractures spontanées;

— une *tendance aux ecchymoses* et aux éruptions purpuriques;

— une *polyglobulie* (érythrémie), avec hyperglycémie et hypercholestérémie;

— une *acroparesthésie*, que certains auteurs (3) con-

sidèrent comme un important symptôme hypophysaire;

— une *tachycardie* et parfois de l'*acrocyanose*;

— une *légère exophtalmie*, avec douleurs oculaires et diminution de la vision;

— des accès de polyphagie, polydipsie, polyurie;

Ajoutons enfin que ces malades possèdent une vulnérabilité particulière aux infections microbiennes, et que l'évolution de la maladie est en moyenne de 5 à 7 ans.

Ainsi constitué, ce syndrome a été attribué par CRUSHING à un adénôme basophile, ou tout au moins à une hyperplasie basophile du lobe antérieur de l'hypophyse. Or, si l'on regarde d'un peu plus près les divers éléments de ce tableau clinique, on constate :

1°) que l'hypertension artérielle, l'hypercholestérimie et l'hypertrichose d'une part, l'asthénie et la pigmentation d'autre part, font penser à une lésion surrénale;

2°) que la décalcification et l'ostéoporose évoquent l'influence des parathyroïdes;

3°) que la polyphagie, la polydipsie, la polyurie, jointes à la glycosurie qui est fréquente, à l'hyperglycémie et à une diminution de la tolérance pour les hydrates de carbone, constituent un syndrome diabétique et semblent représenter une participation pancréatique.

4°) que l'acrocyanose, puis l'exophtalmie et la tachycardie, ainsi que les variations fréquentes du mé-

tabolisme basal, éveillent l'idée d'un trouble thyroïdien.

Plaçons ces quatre remarques à côté du syndrome génital ci-dessus décrit; et nous voyons que la maladie de CUSHING se présente bien comme une maladie multiglandulaire, dans laquelle toutes les endocrines semblent jouer leur rôle. Et ce n'est pas là une simple impression clinique : nous aurons l'occasion de voir que des examens biologiques et anatomiques ont montré des altérations de ces glandes.

La discussion n'aurait donc guère d'intérêt si ces altérations se retrouvaient dans tous les cas, toujours identiques à elles-mêmes, faisant cortège au basophilisme hypophysaire : nous connaissons en effet le rôle de chef de file que joue l'hypophyse vis-à-vis des autres glandes en général.

Mais la liste se fait chaque jour plus longue des cas de syndrome de CUSHING dans lesquels on a trouvé, soit des lésions glandulaires avec intégrité de l'hypophyse, soit même — et nous insistons à nouveau sur ce fait — tout le syndrome clinique avec ou sans altérations anatomiques dans la série des endocrines, *mais avec une lésion hypophysaire autre que le basophilisme.*

La littérature des quatres dernières années va nous fournir de nombreux termes de comparaison; nous y trouverons des amendements que l'on a proposé d'apporter à la théorie de CUSHING, ainsi que les hypothèses formulées par divers auteurs.

Nous apporterons enfin la contribution personnelle de trois observations, à propos desquelles nous discuterons la responsabilité du basophilisme du lobe antérieur de l'hypophyse.

PROBLEMES POSES PAR CERTAINS ELEMENTS DU SYNDROME

DISCUSSION DE LEURS RAPPORTS AVEC LE BASOPHILISME HYPOPHYSAIRE

Il n'est pas superflu de rappeler ici les trois types cellulaires composant fonctionnellement l'adéno-hypophyse. Ainsi que CUSHING l'expose très clairement, il y a, en tenant compte des affinités tinctoriales :

1° des cellules à cytoplasme non granuleux : elles sont dites *neutrophiles* ou *chromophobes*;

2° des cellules dont le cytoplasme contient des granulations colorables par les colorants basiques : elles sont dites *basophiles* ou *cyanophiles*.

3° des cellules dont les granulations cytoplasmiques sont colorées par les colorants acides : elles sont dites *acidophiles* ou *éosinophiles*.

Nous n'avons pas à insister sur le point de savoir si ces deux derniers types cellulaires sont des formes évoluées de la cellule chromophobe considérée comme cellule principale ou cellule-souche (*mother-cell* Hauptzellen). Qu'il nous suffise de préciser que chacune de ces trois variétés de cellules peut donner naissance à une formation adénomateuse particulière.

Pour la clarté des développements qui vont suivre, il faut également rappeler que l'on attribue à l'hy-

pophyse, et spécialement au lobe antérieur, la production d'un certain nombre d'hormones, par l'intermédiaire desquelles l'hypophyse exercerait son contrôle soit sur les autres glandes, soit sur certaines fonctions de la vie végétative. Voyons brièvement quelles sont ces hormones :

En dehors de la « *vasopressine* » (tonephine), augmentant le tonus vasculaire, signalons d'abord les hormones *corticotrope* (corticostimuline) et *adrénalotrope* de ANSELMINO et HÖFFMANN, qui sont actives respectivement sur le cortex et sur la médullaire des surrénales; l'hormone *gonadotrope* est trop connue pour que nous y insistions; il y a encore une *thyrostimuline* (hormone thyroïdienne), expliquant le rôle de la pré-hypophyse dans les troubles thyroïdiens, et dont le dosage dans le sang et dans l'urine prend un intérêt diagnostique (4). Signalons à ce propos que MAX ARON a montré (5) le parallélisme de l'excrétion des hormones thyroïdienne et gonadotrope. Enfin l'hypophyse antérieure produirait encore : une *parathyrostimuline*; une *pancréatico-stimuline* excitant la fonction endocrine du pancréas, donc activant la sécrétion de l'insuline; une *hormone diabétogène* augmentant la glycémie, agissant en sens contraire de l'insuline; c'est l'hormone contra-insulinique de LUCKE, que cet auteur croit élaborée par les éosinophiles et dont l'action serait prépondérante, faisant de l'hypophyse la véritable glande du métabolisme glucidique, comme le fait remarquer RIVOIRE (6); un *prolactin*; une *hormone cétogène*, qui serait distincte

d'une *hormone glycogénétique* (ANSELMINO et HOFFMANN); une hormone de pigmentation (hormone des mélanophores); une *hormone calorigène* (7); une atrésine (8); enfin *l'hormone de croissance* (EVANS) dont on sait la responsabilité dans l'acromégalie.

Il y aurait beaucoup à dire sur la multiplicité de ces hormones, mais nous avons tenu à les citer, car nous aurons à en reparler dans le courant de ce travail.

Nous en aurons fini avec ce préambule lorsque nous aurons dit que l'on a essayé, avec plus ou moins de bonheur, d'attribuer telle ou telle hormone à tel ou tel type cellulaire. C'est ainsi que pour BERBLINGER (9), l'hormone thyroïdienne serait produite, concurremment avec l'hormone de croissance, par les éosinophiles; au contraire, cet auteur attribue aux basophiles la production des hormones corticotrope, adrénalotrope, gonadotrope, de la vasopressine, et peut-être aussi de l'hormone des mélanophores.

Revenons maintenant au syndrome précédemment décrit, qui serait pour CUSHING et quelques autres, l'expression d'un adénôme — ou d'une hyperplasie — basophile de l'hypophyse antérieure. Il nous faut d'ailleurs préciser ici un point important : l'adénôme basophile, lorsqu'il existe, est presque toujours de très petite taille, il est donc exceptionnel qu'il provoque une déformation radiologique de la selle turcique, et il peut parfaitement n'être découvert que par l'examen d'un grand nombre de coupes de l'hypophyse, tant il est vrai que les dimensions de la lésion n'ont

aucun rapport avec l'intensité des manifestations cliniques. Dès lors, on conçoit combien il faut se montrer prudent : il n'est guère possible de nier l'adénôme basophile si l'on ne dispose pas d'un examen minutieux de la glande. Au surplus, il est avéré que le syndrome de CUSHING coexiste fréquemment avec un adénôme basophile du lobe antérieur de l'hypophyse, de nombreux travaux en font foi. Cependant, la question se complique dès qu'on essaie d'expliquer comment le premier peut être la conséquence du second.

Nous allons passer en revue les arguments qui tendent à confirmer ou à contester le rôle du basophilisme hypophysaire.

L'obésité a pu être considérée comme un signe d'hyperbasophilisme : ZEYNECK trouve une augmentation des basophiles du lobe antérieur dans les cas d'obésité marquée, et considère que ces cellules auraient un pouvoir de régulation sur le métabolisme des graisses. Quant au mécanisme selon lequel s'exercerait cette régulation, nous en sommes encore réduits aux hypothèses. Si nous connaissons bien la notion d'obésité hypophysaire, nous savons qu'il y a aussi une obésité hypothalamique, bien malaisée à distinguer de la première, et ceci d'autant plus que les rapports étroits entre l'hypophyse et le cerveau intermédiaire d'une part, les travaux de Rémy COLLIN sur la neurocrinie hypophysaire d'autre part, nous aident à comprendre la possibilité d'une interaction pathologique de l'hypophyse et de l'hypothalamus

C'est ce qu'expriment LHERMITTE et ses collaborateurs (10) qui indiquent que pour distinguer les deux types d'obésité, il ne faut pas compter sur les différences des caractères mêmes de l'adiposité, mais plutôt sur les signes qui l'accompagnent, et qui ajoutent que le terme d'obésité hypothalamique n'implique nullement que l'hypophyse n'y joue aucun rôle.

CUSHING lui-même admet que l'adénôme basophile agit en influençant les centres nerveux du diencephale régulateurs du métabolisme des graisses; or, il ne saurait s'agir d'une action mécanique, l'adénôme étant généralement minuscule.

RAAB estime que l'adénôme basophile a pour effet une perturbation dans la production de la *lipoprotéine*, substance d'origine hypophysaire qui agirait par voie nerveuse (tuber cinereum, moëlle cervicale, splanchnique) sur le métabolisme des graisses : elle aurait pour effet l'abaissement des graisses du sang et l'enrichissement du foie en graisses, et serait donc la contre-partie de l'hormone cétogène d'ANSELMINO et HOFFMANN, laquelle active les combustions au niveau du foie.

BERBLINGER qui, dans une suite remarquable d'articles (9) mentionne ces opinions, fait très justement observer que tout cela est loin d'expliquer la localisation si particulière de l'adiposité. Enfin, il faut bien reconnaître que ce ne sont là que des hypothèses et que, s'il est avéré qu'une lésion hypophysaire puisse agir sur les centres diencephaliques, il n'est pas démontré que cette action soit le propre du basophi-

lisme, Il n'est du reste pas absolument certain que ce type d'obésité soit spécial à l'hypophyse.

Au sujet des *stries pourpres* qui accompagnent l'obésité, bien des explications ont été proposées. On les a attribuées à la distension cutanée résultant de l'accumulation de graisses sous la peau (*striae cutis distensae*); mais on rencontre ces stries aussi bien sur les régions non adipeuses, et par surcroît cette hypothèse ne rendrait pas compte de la congestion des vaisseaux cutanés qui existe au niveau des stries. Certains considèrent (SCHILLING) ces stries comme un symptôme d'hyperactivité du lobe antérieur de l'hypophyse, cependant BERBLINGER (9-11) fait remarquer qu'on ne les trouve pas dans l'acromégalie, laquelle est de toute évidence un syndrome pré-hypophysaire.

L'hypertension, élément important du syndrome, de CUSHING, nous retiendra plus longuement. Là encore le basophilisme hypophysaire a été mis en cause et, il faut bien le reconnaître, avec des arguments de poids. Dans cet ordre d'idées, nous rappellerons les recherches de BERBLINGER et de son élève HAEPLI, qui trouvèrent une augmentation des basophiles du lobe antérieur au cours des scléroses rénales; BERBLINGER donne les chiffres suivants : l'augmentation des basophiles existe dans 68 % des cas d'affections rénales progressives, dans 76 % des cas de sclérose bénigne et dans 78,5 % des cas d'urémie.

KRAUS a confirmé ces données, et ajouta que dans la maladie d'ADDISON, affection avec hypotension marquée, les basophiles de l'adéno-hypophyse étaient

diminuées; il trouva de plus qu'il y avait augmentation des basophiles chez les pléthoriques hypertendus et dans l'hypertension essentielle, notion que nous allons bientôt retrouver.

BERBLINGER (12) rapporte 7 cas d'hypertension sans lésions rénales, où il trouva une augmentation des basophiles du lobe antérieur, avec infiltration basophile du lobe postérieur. CUSHING, qui avait lui aussi remarqué cette immigration de basophiles dans le lobe postérieur, l'avait primitivement interprétée comme une hyperactivité de la neuro-hypophyse commandant l'hypertension; il a depuis abandonné cette opinion, ayant reconnu que l'infiltration basophile du lobe postérieur pouvait exister sans hypertension, et inversement (9). On voit reparaître alors l'idée que les basophiles produisent des substances hypertensives (vasopressine ou tonéphine), qui provoqueraient une augmentation du tonus des centres vasomoteurs du diencéphale. Mais ce n'est là qu'un des aspects du problème, et il nous faut aborder maintenant les rapports de l'hypophyse et des surrénales.

M. ROCH (13), après avoir envisagé les hypertensions d'origine pancréatique, ovarienne, thyroïdienne, rappelle que les surrénales sont les glandes qui paraissent avoir le plus d'influence sur la tension artérielle : il cite les hypertensions avec hypertrophie globale des surrénales, les hypertensions paroxystiques par adénôme médullaire, l'hypertension permanente avec syndrome génital des hypernéphrômes

malins de la corticale. Toutefois, cet auteur remarque déjà que l'adénôme hypophysaire basophile peut manquer dans des cas typiques de syndrome de CUSHING, et il indique que celui-ci a été attribué au surrénalôme hypertensif.

Nous allons trouver, dans le travail que JORES (14) a consacré à la question une documentation importante et des expériences méticuleuses, concernant les rapports de l'hypophyse et de l'hypertension. L'auteur rappelle d'abord les travaux de KYLIN, qui montra avec ses collaborateurs que la sécrétion du prolactin était plus élevée chez des sujets atteints d'hypertension essentielle que chez des sujets normaux du même âge, et qui découvrit dans les humeurs au cours de l'hypertension essentielle une substance qu'il croit analogue à l'hormone contra-insulinique de LUCKE. Ensuite, JORES indique les deux hypothèses invoquées pour expliquer la production de l'hypertension par l'adénôme basophile : la première, nous l'avons déjà vue, est celle d'une action hypophysaire directe par surproduction de vasopressine, la seconde est celle d'une action indirecte par stimulation des surrénales. La première hypothèse, soutenue d'abord par CUSHING qui s'appuyait sur la présence de basophiles dans la neuro-hypophyse, a été — du moins sous cette forme — abandonnée par cet auteur; nous en avons déjà donné les raisons, et nous y joindrons les arguments apportés par JORES : ce sont AHLSTRÖM et MARCANO, montrant que l'infiltration basophile du lobe postérieur est d'autant plus

forte que l'âge est plus avancé; c'est encore SCRIBA qui, s'appuyant sur un grand nombre d'examens, constate dans 50 % de ceux-ci une forte immigration basophile dans la neuro-hypophyse sans aucune hypertension. Et JORES de conclure que l'hypothèse d'une action directe de l'hypophyse n'a reçu jusqu'à présent aucune justification. Par contre, il accorde toute son attention à la seconde hypothèse, celle de la stimulation des surrénales, que ROCH (13) considèrerait déjà comme la plus vraisemblable. En effet, JORES rappelle qu'il y a — constamment selon lui — une hypertrophie de l'écorce surrénale au cours du syndrome de CUSHING; qu'en outre les analogies sont grandes entre ce syndrome et celui de l'adénome cortico-surrénal; qu'il y a atrophie des surrénales dans la maladie de SIMMONDS (cachexie hypophysaire) dont certains symptômes rappellent ceux de la maladie d'ADDISON; qu'enfin l'hypophysectomie entraîne l'atrophie surrénale. C'est plus qu'il n'en faut pour soupçonner l'action de l'hypophyse sur les surrénales.

Dans une série de belles expériences, très suggestives, JORES montre alors qu'il existe dans le sérum des hypertendus une substance qu'il identifie, physiologiquement et chimiquement, avec l'hormone corticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse. Cherchant dans quelles conditions cette hormone corticotrope apparaît dans le sang des hypertendus, *il trouve une augmentation constante et marquée de l'hormone corticotrope dans le sang de malades at-*

teints d'hypertension essentielle et de maladie de CUSHING. Les résultats en ce qui concerne les autres variétés d'hypertension ne nous intéressant pas directement ici, nous renvoyons pour plus de détails à l'article de JORES (14). L'auteur ne s'en est d'ailleurs pas tenu là : après avoir indiqué la présence de l'hormone corticotrope dans l'urine au cours du syndrome de CUSHING, il a voulu savoir si l'hormone adrénalotrope se trouvait elle aussi dans le sang des hypertendus; les résultats de ses recherches, sans être encore formels, semblent indiquer que cette question doit être résolue par l'affirmative. La conclusion de JORES est telle que l'on pouvait s'y attendre : l'hypertension essentielle, ainsi que celle du syndrome de CUSHING, sont dûes à un hyperfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse, producteur des hormones stimulant les surrénales.

Quant à savoir quelle est la lésion hypophysaire responsable de cette hypertension, certains faits semblent bien incriminer le basophilisme : citons de nouveau le travail de BERBLINGER (9), qui rassemble 22 cas de syndrome de CUSHING, sur lesquels 19 présentaient un adénôme — ou une hyperplasie — basophile du lobe antérieur, et 3 seulement une tumeur du lobe antérieur de nature mal déterminée. A ce propos, BERBLINGER observe que la distinction des types cellulaires n'est pas aussi aisée qu'on pourrait le croire, qu'il s'agissait peut-être de cellules dégénérées (RAAB), et que d'ailleurs ces trois derniers cas présentaient une forte hypertension arté-

rielle, ce qu'il n'a jamais constaté au cours des adénômes à cellules principales sans lésions rénales ni artériosclérose. Et BERBLINGER ajoute : « on peut dire que dans 90 % des cas d'adénôme basophile du lobe antérieur de l'hypophyse il y a hypertension artérielle manifeste » ; cependant nous retrouverons plus loin les réserves que fait cet auteur. Il aligne par ailleurs, dans un tableau comparatif, les constatations nécropsiques concernant l'état de l'hypophyse et des surrénales. Éliminant ce qui lui paraît douteux, il retient de ce tableau 13 cas avec basophilisme certain et hypertension artérielle ; 4 d'entre eux avaient des surrénales normales ; 8 présentaient un adénôme basophile du lobe antérieur et une hypertrophie cortico-surrénale évidente ; le dernier cas montrait une hyperplasie basophile du lobe antérieur et un adéno-carcinôme surrénal. Ces constatations autorisent BERBLINGER à conclure que « lorsque CUSHING et quelques autres admettent que cette hypertrophie corticale est la conséquence d'un hyperpituitarisme partiel à cellules basophiles, ils ne font qu'étendre l'interprétation des constatations ci-dessus, desquelles il résulte que peut-être un trouble hypophysaire est capable de retentir secondairement sur la sécrétion du cortex surrénal ».

Et nous pouvons dès à présent soupçonner que certains vont être tentés de voir dans le syndrome de CUSHING l'expression d'un interrénalisme secondaire ; nous retrouverons cette notion plus loin. Pourtant, malgré tous ces arguments en faveur d'une action

hormonale de l'hypophyse — et peut-être même de ses cellules basophiles — sur les surrénales dans le déterminisme de l'hypertension du syndrome de CUSHING, des réserves ont été apportées. C'est ainsi que RAAB tend à accorder, dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle, un rôle au moins partiel au spasme des vaisseaux cérébraux, lequel pourrait être déclenché par un facteur endocrinien.

Enfin, BERBLINGER lui-même, en dépit des résultats exposés ci-dessus, estime que l'hypertension de la maladie de CUSHING *peut ne dépendre que de l'adénôme lui-même, puisqu'elle peut exister sans hypertrophie surrénale.*

— *Le syndrome génital* n'est pas, lui non plus, sans avoir motivé de discussions. Nous pouvons d'ailleurs envisager parallèlement les troubles génitaux proprement dits et les anomalies des caractères sexuels secondaires, c'est-à-dire les perturbations du système pileux. Nous avons précédemment observé que le syndrome génital était beaucoup moins accentué chez l'homme que chez la femme; ceci concorde avec les constatations anatomiques (9); les ovaires, au cours de la maladie de CUSHING, sont le siège d'altérations profondes : atrophie, atrésie folliculaire (CUSHING, REICHMANN, RUTISHAUSER), lésions semblables à celles que montre l'ovaire de la souris impubère après réaction d'ASCHEIM-ZONDECK (BERGSTRAND); en ce qui concerne les testicules, au contraire les résultats sont à la fois moins nets et contradictoires : BAUER-WASSING, RUSSELL, trouvent des

testicules normaux; MOOSER parle d'une légère atrophie avec spermiogénèse reconnaissable encore que faible; RAAB-KRAUS signalent une diminution du poids testiculaire, avec diminution des cellules interstitielles et absence de spermatozoïdes dans les canalicules; MARBURG enfin fait les mêmes constatations, avec toutefois persistance de quelques traces de spermiogénèse. Pour BERBLINGER, les constatations de RAAB-KRAUS et de MARBURG sont les seules intéressantes, parce que seuls les cas rapportés par ces auteurs s'accompagnaient d'un adénome basophile. Il observe que, si l'on admet que l'hormone gonadotrope est produite par les cellules basophiles, il devient malaisé d'expliquer les troubles génitaux du syndrome de CUSHING. Effectivement, si l'on comprend sans peine l'apparition de ces troubles au cours des adénômes éosinophiles et chromophobes du lobe antérieur, par lesquels les basophiles sont en quelque sorte étouffées, il faudrait logiquement s'attendre à des manifestations opposées au cours des adénômes basophiles. Et BERBLINGER pose à ce propos le problème de l'unicité ou de la dualité de la substance gonadotrope du lobe antérieur; il ajoute que, pour sa part, il ne considère pas les troubles génitaux du syndrome de CUSHING comme un hypogénitalisme, car ils sont très différents de l'hypogénitalisme vrai que l'on trouve dans le syndrome de BABINSKI-FRÖHLICH, au cours duquel il y a insuffisance de l'hormone gonadotrope hypophysaire et diminution des basophiles de l'adéno-hypophyse. BER-

BLINGER se demande enfin si les troubles génitaux du syndrome de CUSHING ne seraient pas le résultat d'une lésion cortico-surrénale secondaire; mais il apporte fort impartialement un facteur qui complique le problème : il cite le cas d'une femme atteinte de maladie de CUSHING, chez qui existait un adénôme basophile de l'hypophyse antérieure, avec hypertrophie du cortex surrénal, *et qui pourtant n'a pas présenté d'aménorrhée*. Il souligne que l'hormone du cortex surrénal favorise le développement des glandes génitales infantiles, alors que l'extrait surrénal total agit en sens inverse sur le testicule et l'ovaire, et que l'écorce surrénale peut être à l'origine des caractères hétéro-sexuels. Cependant, l'hypertrichose n'atteint jamais dans la maladie de CUSHING un degré tel qu'on puisse la qualifier d'hirsutisme; si elle se rencontre parfois chez l'homme adulte, elle n'atteint alors jamais la face; au surplus elle peut exister au cours des adénômes basophiles de l'hypophyse alors que le cortex surrénal n'est le siège d'aucune hypertrophie (BAUER, RUSSELL); elle peut enfin se rencontrer dans l'acromégalie, où l'hypertrophie surrénale fait partie du tableau de la splanchnomégalie. Citons encore l'opinion de RATNER (15) qui considère l'absence d'hypertrichose marquée dans le syndrome de CUSHING comme un caractère différentiel primordial avec une tumeur du cortex surrénal.

Que conclure de toutes ces hypothèses ? L'origine surrénale des troubles génitaux ne semble pas devoir être retenue, nous avons vu pourquoi. Reste l'ac-

tion directe de l'hypophyse sur les glandes génitales. BERBLINGER résume bien les données actuelles du problème : que l'on admette une ou deux substances gonadotropes hypophysaires, on peut expliquer leur action sur les ovaires; mais on ne sait presque rien de l'action de cette substance — ou de ces substances — sur le testicule; tout ce qu'on peut dire, c'est qu'une faible quantité de prolan active la spermiogénèse, alors qu'une forte quantité l'entrave.

Nous nous permettrons de grouper ici un certain nombre de recherches dont le but était d'étudier les relations entre l'hypophyse et les glandes génitales : Rémy COLLIN et J. WATRIN (16) observèrent que les injections de post-hypophyse conduisaient, au moins chez le cobaye, à la stérilisation des ovaires; CRAMER et HORNING (17), étudiant l'effet sur l'hypophyse des injections répétées d'oestrine, constatent que celles-ci ont le même résultat chez l'animal que l'ablation de l'hypophyse; anatomiquement, elles entraînent une hyperplasie du lobe antérieur, où les cellules chromophobes sont augmentées alors que les chromophiles sont très diminuées, et les auteurs estiment que cette diminution provoque la dégénérescence des gonades, des surrénales, et l'hyperplasie des ilots de Langerhans.

Signalons encore les expériences de ZONDECK (18), qui produit chez le rat mâle un arrêt du développement avec tumeur hypophysaire, au moyen d'injections de folliculine, alors que chez le rat femelle, si l'arrêt de la croissance et l'atrophie des gonades sont

identiques à ce que l'on observe chez le mâle, l'hypophyse reste normale. Pourquoi cette différence de réaction hypophysaire selon le sexe ? Cette question est à ranger à côté de celle que nous posions tout à l'heure, lorsque nous constations la différence d'intensité des signes génitaux chez l'homme et chez la femme, et qu'avec BERBLINGER nous en cherchions le mécanisme. ZONDECK ne s'explique pas pourquoi la réaction de l'hypophyse est différente, mais il constate — contrairement à ce que prétendent CRAMER et HORNING — que l'hypertrophie de la préhypophyse ne saurait être la cause des phénomènes d'hypopituitarisme, puisqu'il a pu reproduire ceux-ci chez la femelle du rat sans que l'hypophyse en fût modifiée.

COLLIP et EVANS (19) réalisèrent au contraire l'hypertrophie du lobe antérieur chez les femelles, et non chez les mâles, à l'aide du prolane de l'urine de femme enceinte et de l'hormone gonadotrope du sang de jument gravide. Il faut confronter ces résultats avec ceux de ZONDECK : l'hypertrophie du lobe antérieur de l'hypophyse est produite chez le mâle par la folliculine, chez la femelle par le prolane.

Transposant dans le domaine de la pathologie humaine ces données expérimentales, LAQUEUR et DEELLEN (20) publient une tentative thérapeutique intéressante : partant de ce fait que l'hyperactivité basophile de l'adéno-hypophyse est responsable du syndrome de CUSHING; remarquant par ailleurs que la castration provoque l'apparition dans la préhypo-

physe de cellules dérivées des basophiles, mais que celles-ci n'apparaissent pas si l'on traite par la folliculine les animaux castrés, ces auteurs pensèrent que peut-être la folliculine serait capable de freiner l'hyperfonctionnement de l'hypophyse antérieure dans la maladie de CUSHING. Ils soumirent donc à un traitement folliculinique une jeune fille de 23 ans atteinte de cette affection : les signes cliniques s'en trouvèrent grandement améliorés; l'arrêt du traitement amena une reprise des symptômes, et une seconde période thérapeutique fut suivie d'une nouvelle amélioration. C'est là une donnée à retenir, mais il n'en reste pas moins que sur le chapitre des troubles génitaux de la maladie de CUSHING nous sommes actuellement encore réduits aux hypothèses. Certes, nous soupçonnons bien le rôle que doit jouer l'hormone gonadotrope dans le déclenchement de ces troubles, mais beaucoup de choses sont encore obscures : les interréactions endocriniennes sont connues, le facteur d'équilibre endocrinien est un fait; néanmoins tout cela n'explique pas les différences que l'on constate suivant le sexe, aussi bien au laboratoire qu'en clinique humaine; cela n'explique pas davantage que l'aménorrhée puisse manquer au cours de la maladie de CUSHING (une malade de BERBLINGER, une autre de BERGSTRAND, furent réglées jusqu'à leur mort, bien que porteuses d'un adénôme hypophysaire basophile).

— *L'ostéoporose*, quatrième des grands éléments du syndrome, n'échappe pas aux controverses patho-

géniques. L'existence d'une parathyrostimuline pré-hypophysaire a orienté les hypothèses vers un dysfonctionnement des parathyroïdes commandé par l'hypophyse. BERBLINGER (11) reconnaît que l'on a isolé de l'hypophyse antérieure une substance parathyréotrope, qui provoque expérimentalement une hypertrophie des parathyroïdes et élève la calcémie; or, s'il a pu trouver l'hypercalcémie dans le syndrome de CUSHING, il avoue n'y avoir jamais décelé l'hypertrophie des parathyroïdes. Aussi bien, il considère l'ostéoporose comme l'un des signes cardinaux de la maladie de CUSHING, et il écrit que « l'ostéoporose apparue chez le jeune rend très vraisemblable son origine hypophysaire ». L'ostéoporose du syndrome de CUSHING est caractérisée par un ralentissement de l'activité des ostéoblastes avec résorption osseuse, ténuité des travées spongieuses, amincissement de la corticale par rapport à la cavité médullaire : la disparition de la texture spongieuse est d'ailleurs visible radiologiquement. BERBLINGER constate que ces troubles — viciation de l'activité ostéoblastique — sont les mêmes que ceux de l'« ostéogenésis imperfecta » du nouveau-né, affection dans laquelle il n'a cependant pas trouvé d'adénôme basophile de l'hypophyse. Il émet alors une hypothèse séduisante, mais qui n'est qu'une hypothèse : considérant que les glandes endocrines ont essentiellement un rôle de régulation, que les deux hormones ovariennes, à savoir la folliculine et l'hormone du corps jaune, sont dans une certaine mesure antagonistes, on peut

présumer, écrit-il, qu'à côté de l'hormone d'EVANS produite par les éosinophiles et qui règle la croissance osseuse, il existe une seconde substance hypophysaire et d'action contraire, peut être secrétée par les basophiles. BERBLINGER souligne que ce n'est là qu'une simple supposition; il indique pourtant que si l'hormone de croissance (EVANS) est injectée en même temps que l'hormone gonadotrope (attribuée aux basophiles), elle a son action diminuée dans des proportions considérables, et qu'en outre on a pu observer le nanisme dans la maladie de CUSHING.

Qu'on nous permette ici une courte digression : cette propriété de l'hormone gonadotrope, d'être en quelque sorte la contre-partie de l'hormone de croissance, prouve que cette substance ne borne pas son champ d'action aux glandes génitales, et nous rejoignons ainsi une conception qui connaît actuellement une faveur de plus en plus grande : puisque la même substance peut posséder plusieurs actions, il semble que l'on doive se limiter dans la description de nouvelles hormones hypophysaires, et que l'on doive parler de plus en plus des multiples propriétés d'une même substance. Cette conception ramènerait donc la production hypophysaire à quelques hormones pour ainsi dire polyvalentes.

Revenons à la question de l'ostéoporose; BERBLINGER admet que dans les conditions présentes, l'hormone parathyréotrope reste la base la plus solide pour une explication future de l'ostéoporose, rejoignant en cela l'opinion de CUSHING; nous retrouverons ultérieurement cette opinion à propos de la calcémie.

Il nous reste à considérer les derniers éléments du syndrome, en particulier ceux que fournit l'examen du sang; nous avons donné connaissance de l'*érythrocytémie*, de l'*hypercalcémie*, de l'*hyperglycémie*, de l'*hypercholestérolémie*.

En ce qui concerne l'érythrocytémie, si elle n'est pas considérée comme constante par tous les auteurs, certains veulent en faire une conséquence directe du basophilisme hypophysaire : MOEHLIG et BATES (21) rapportent deux cas de polyglobulie avec basophilisme contrôlé anatomiquement; il s'agissait dans le premier cas d'un adénôme basophile qui s'était traduit cliniquement par le syndrome de CUSHING, dans le second cas d'un basophilisme secondaire engendré par une tumeur surrénale. Ces mêmes auteurs ajoutent que la polycythémie a été reproduite expérimentalement par surrénalectomie bilatérale : à la suite de cette opération, les animaux présentèrent une hyperplasie marquée des cellules de l'adénohypophyse, limitée dans la majorité des cas aux cellules basophiles. Pour MOEHLIG et BATES, l'hypophyse a donc un grand rôle dans la formation des érythrocytes, et des lésions primitives du cortex surrénal peuvent engendrer des troubles hypophysaires secondaires, considérés à tort comme des symptômes d'origine surrénale directe. BERLINGER (9) est d'avis que si l'érythrocytémie est relativement rare, la valeur globulaire et le taux d'hémoglobine se maintiennent toujours à la limite supérieure de leur chiffre physiologique, que le nombre des thrombocytes est

normal, et que l'apparition de quelques myélocytes peut traduire une réaction de la moelle osseuse.

L'hyperglycémie a été attribuée à l'action de l'hormone diabétogène de l'hypophyse (hormone contra-insulinique); c'est l'avis de CUSHING, qui indique l'influence favorable exercée sur l'hyperglycémie par l'irradiation de l'hypophyse. Du reste, hyperglycémie et glycosurie ne sont pas constants dans la maladie de CUSHING. Nous renvoyons au travail de SCHMIDT (22) qui a remarquablement étudié tous les détails de la maladie; il fait observer que les signes du diabète hypophysaire seraient, pour LUCKE, la faible sensibilité à l'insuline, la faible variation alimentaire de la glycémie, la faible réaction à l'adrénaline. SCHMIDT ne retrouve pas ces particularités chez sa malade, dont le diabète, par sa sensibilité à l'insuline et à l'adrénaline, ainsi que par l'action de l'administration de dextrose, se comporte comme un diabète pancréatique. Pourtant il y a chez la malade de SCHMIDT plusieurs indices de la participation hypophysaire : seuil rénal élevé pour le sucre, surprenante amélioration spontanée. Rappelons que LUCKE attribue aux éosinophiles la production de l'hormone diabétogène.

L'hypercalcémie du syndrome de CUSHING peut être, comme l'ostéoporose, attribuée aux fluctuations de la parathyrostimuline. CUSHING pense qu'il s'agirait là d'une hyperparathyroïdie, mais LENDVAI (23) croit qu'il faut plutôt incriminer une hypoparathyroïdie, puisqu'il a pu obtenir une amélioration des

troubles par l'apport d'extrait parathyroïdien. Pourtant, ostéoporose et hypercalcémie sont, comme l'ont remarqué de nombreux auteurs, des symptômes communs au syndrome de CUSHING et à la maladie de RECKLINGHAUSEN; nous aurons à revenir sur ce point.

L'hypercholestérolémie enfin n'est pas rare dans la maladie de CUSHING; elle est généralement modérée, encore que BERBLINGER ait pu l'observer à 326 milligrammes %, et il y a à la fois lipémie et lipoïdémie. Dans un cas méticuleusement étudié par SCHMIDT, et auquel nous avons déjà fait allusion (22), cet auteur recherche quelle peut être la cause de ces phénomènes; il remarque que si le métabolisme des graisses est normal, l'augmentation alimentaire des graisses du sang passe couramment du simple au double ou au triple, or celle-ci est à peine esquissée chez sa malade. SCHMIDT ne croit pas que le degré cependant élevé de diabète soit la cause de l'augmentation des graisses du sang, car le diabète de la maladie de CUSHING ne s'accompagne jamais d'acidose, tandis que celle-ci existe généralement chez les diabétiques qui ont une lipémie élevée; au contraire on a trouvé la cholestérolémie augmentée dans des cas de maladie de CUSHING sans diabète. Et SCHMIDT insiste sur le fait que le basophilisme hypophysaire — ce que nous savons déjà — est fréquent au cours de l'obésité et de l'hypertension artérielle, affections qui peuvent s'accompagner d'hypercholestérolémie.

Nous concluons cette analyse du syndrome de

CUSHING en indiquant l'intérêt que peuvent présenter certains examens spéciaux. N'insistons pas sur le métabolisme basal, dont les données sont très variables, en plus ou en moins, au cours de la maladie. L'examen des urines a plus de valeur en ce sens qu'il permet de découvrir les hormones hypophysaires. Enfin l'examen du sang permettra d'étudier sa teneur en hormones, en outre des renseignements qu'il donnera sur la glycémie, la calcémie, la proportion de cholestérine et de phosphore. Nous réservons ces points particuliers, non encore parfaitement établis, pour la fin de ce chapitre.

Parmi tous les éléments que nous venons d'examiner, certains sont des faits acquis, d'autres sont des hypothèses, toutes plus ou moins vraisemblables, mais souvent contradictoires. Il apparaît donc singulièrement difficile de faire un choix de tous ces arguments. A dire vrai, comme nous le faisons prévoir dès le début, la controverse s'est pour ainsi dire localisée entre ces deux termes : *basophilisme hypophysaire*, *interrénalisme*.

A ce moment, il n'est pas sans intérêt de rassembler les examens des diverses glandes endocrines au cours du syndrome de CUSHING.

— Les surrénales, bien qu'on ait pu les trouver intactes, sont fréquemment hypertrophiées, l'hypertrophie portant surtout sur le cortex, lequel peut présenter un adénôme ou une hyperplasie qui intéresse la zone fasciculée et, à un degré moindre, la zone glomérulaire. La médullaire est parfois aussi augmentée de volume, et ses cellules pourraient présenter une diminution de l'affinité pour le chrome et une augmentation de la vacuolisation;

— Les ovaires sont généralement décrits comme atrophiés, contenant peu de follicules primaires, montrant une faible lutéinisation, et des kystes folliculaires; les résultats sont beaucoup moins nets pour les testicules;

— La thyroïde montre souvent une colloïde abondante, parfois un goitre histologique;

— Les parathyroïdes, selon les auteurs, sont trouvées congestionnées, fibreuses, lipômateuses;

— Le pancréas montre parfois des lésions d'artérite (?) et très inconstamment une hypertrophie des îlots de Langerhans.

De tout ceci, il ressort que la glande de beaucoup la plus intéressée, abstraction faite de l'hypophyse, est la surrénale, et principalement sa portion corticale. PHILIBERT, dans l'article qu'il a récemment consacré au syndrome de CUSHING (2), nous rappelle que, pour CUSHING, on trouverait l'adénôme basophile de l'hypophyse, même lorsqu'il y a adénôme ou hyperplasie cortico-surrénale, cette dernière lésion étant la conséquence de la précédente, de même que l'adénôme parathyroïdien de la maladie de RECKLINGHAUSEN serait lui aussi la conséquence du basophilisme hypophysaire.

D'autre part, force nous est de constater que les analogies sont grandes entre la maladie de CUSHING et les troubles d'interrénalisme, que celui-ci coexiste ou non avec le basophilisme hypophysaire. BAUER donne, comme signes de l'interrénalisme : hypertrichose, obésité de type viril, aspect pléthorique, hypertension artérielle, hyperglycémie avec glycosurie, aménorrhée ou impuissance, sécheresse de la peau.

stries cutanées; érythrocytémie, ostéoporose et psychisme spécial; le même auteur rappelle que l'on trouve cet interrénalisme au cours de l'hypertrophie primitive du cortex surrénal ou d'une tumeur hypernéphroïde. Puisque l'on connaît l'existence de l'hormone interrénotrope de l'hypophyse, puisque l'hyperplasie cortico-surrénale est souvent trouvée dans la maladie de CUSHING, on s'explique que certains auteurs aient voulu voir dans cette affection les manifestations d'un interrénalisme secondaire. L'opinion n'est pas invraisemblable, mais il ne faut pas oublier qu'elle souffre des objections : nous avons évoqué les rapports de l'obésité avec le basophilisme (ZEYNECK), nous avons rencontré des cas de syndrome de CUSHING, même avec hypertension, *sans lésion surrénale* (11-22). Le problème n'est donc pas aussi simple.

Pour KRAUS, la lésion majeure de la maladie de CUSHING serait un trouble du métabolisme des graisses, d'origine centrale, l'adénôme ou l'hyperplasie basophile de l'hypophyse, de même que l'hyperplasie de l'écorce surrénale, ne seraient que des lésions secondaires ayant la signification d'un trouble compensateur. KRAUS a observé que l'hyperplasie basophile peut se rencontrer au cours de maladies fort diverses (alcoolisme chronique, mésentérite syphilitique), et il prend prétexte de ce fait pour conclure que le basophilisme pituitaire n'est qu'une réaction secondaire. En face de cette conception, en face aussi de l'hypothèse d'un interrénalisme secondaire,

nous sommes bien obligés de placer certains arguments en faveur du basophilisme envisagé comme lésion principale : sans revenir sur les conclusions de ZEYNECK, nous pouvons citer encore le témoignage de BERBLINGER (9), qui présente trois cas d'obésité massive avec hyperplasie basophile de l'adéno-hypophyse, *sans hyperplasie de l'écorce surrénale*, ce qui tend du reste à montrer que la première n'est pas une conséquence de la seconde; il ne s'agit donc dans ces trois cas ni d'un interrénalisme, ni d'un basophilisme secondaire à une lésion surrénale. Dans un autre ordre d'idées, BERBLINGER nous indique que le basophilisme hypophysaire n'est pas un phénomène spécial à l'adulte, puisqu'il l'a trouvé chez une petite fille de 2 ans 1/2, qui avait présenté une obésité monstrueuse avec hydrocéphalie. Aussi lorsque KONSCHegg vient confirmer les vues de KRAUS, à savoir que le basophilisme pituitaire et l'hyperplasie cortico-surrénale ne sont que des réactions secondaires à un trouble survenu dans le mécanisme des échanges, BERBLINGER répond non sans raison que cela n'éclaircit pas la question. Celui-ci, revenant à l'interrénalisme, admet que la disposition de l'obésité est identique dans l'interrénalisme et dans la maladie de CUSHING, encore qu'elle lui paraisse moins constante dans le premier que dans la seconde; par contre *l'hypertrichose est plus marquée dans l'interrénalisme que dans la maladie de CUSHING*. Dans cette dernière, BERBLINGER *n'a jamais constaté l'hypertrrophie clitoridienne ni la masculinisation*, bien

connues chez les femmes atteintes d'hypernéphrômes ou d'hypertrophie cortico-surrénale. *Les stries pourpres enfin, ainsi que l'ostéoporose* sont des signes importants du syndrome de CUSHING, et *ne sont qu'exceptionnellement rencontrées dans l'interrénalisme*, et en cela BERBLINGER est d'accord avec HILDEBRAND (24).

RAAB et BAUER admettent, eux, l'existence de la lésion hypophysaire basophile, mais alors que CUSHING explique que son action s'exerce par voie nerveuse, ce qui est tout-à-fait concevable puisqu'on connaît le mécanisme de la neurocrinie hypophysaire (Rémy COLLIN, ROUSSY et MOSINGER), ces deux auteurs estiment que la plupart des signes de la maladie de CUSHING sont ceux d'un interrénalisme secondaire, provoqué par l'hormone corticotrope du lobe antérieur, réserve faite pour certains troubles comme par exemple celui du métabolisme des graisses, que RAAB attribue à l'action neurotrope d'une « lipoïtrine » (cf. ci-dessus). Nous venons de voir quelques-unes des différences entre l'interrénalisme et le syndrome de CUSHING; mais une autre objection pourrait alors être soulevée, qui semblerait répondre plus spécialement à la conception de RAAB et BAUER : *l'hypertrophie cortico-surrénale coexiste dans l'acromégalie avec un adénôme éosinophile*. On pourrait alors douter que l'hormone interrénotrope soit produite par les basophiles, écrit BERBLINGER (9), lequel ajoute d'autre part (11) que cet argument ne suffit pas pour contester le rôle des

basophiles, car lui-même a montré que l'hypertrophie surrénale existait dans l'acromégalie comme élément constituant de la splachnomégalie, et que les basophiles pouvaient, même au cours d'un adénôme éosinophile, subir une augmentation de taille compensatrice sans augmentation de nombre, expliquant ainsi leur hyperactivité hormonale. On voit qu'en fin de compte l'objection que nous signalions ne résiste pas à l'examen, et que jusqu'à présent aucune opposition formelle n'a été apportée contre cette théorie de l'interrénalisme secondaire. L'opinion n'est donc pas à rejeter; elle est d'ailleurs partagée par RATNER (15) qui propose de remplacer le terme d'interrénalisme secondaire par celui de « troubles pituitogènes », et qui se demande si l'hypervitaminose D ne joue pas un rôle dans l'éclosion de la maladie.

NOUS avons donc examiné les opinions de KRAUS et de BACER, cette dernière étant celle d'une interrénalisme secondaire au basophilisme hypophysaire. Mais il y a également des avis autorisés en faveur de l'action directe du basophilisme, en dehors de toute participation surrénale. Citons l'avis de KYLIN (25), celui de HILDEBRAND (24), celui de RUTISHAUSER enfin (26), qui, parlant du syndrome d'« obésité avec ostéoporose » (syndrome de CUSHING) le rapporte soit à un *petit adénôme basophile* de la préhypophyse, soit à une *hyperplasie nodulaire basophile du lobe antérieur avec agénésie du lobe postérieur*,

soit enfin à une hyperplasie diffuse du lobe antérieur. RUTISHAUSER, rappelant que la maladie de CUSHING a deux points communs avec le syndrome adiposo-génital : obésité et hypoplasie des organes génitaux, distingue les deux affections en précisant que la maladie de CUSHING comporte en outre : ostéoporose, hypertension marquée, absence de troubles oculaires et d'hypertension intra-crânienne, ces deux derniers symptômes étant presque constants dans le syndrome de BABINSKI-FRÖHLICH. Ainsi donc, certains auteurs estiment que l'hyperpituitarisme basophile agit par voie nerveuse; d'autres pensent que son action s'exerce par l'intermédiaire d'hormones sur les autres endocrines y compris les surrénales, et adoptent l'idée d'une maladie multiglandulaire; d'autres encore, plaçant au premier rang le facteur surrénal, font de la maladie de CUSHING un interrénalisme secondaire à la lésion hypophysaire basophile. Pour différentes que soient ces conceptions, elles ont cependant un caractère commun : *elles admettent l'existence du basophilisme hypophysaire*, et ne se distinguent que par son interprétation.

Mais il y a une autre façon de voir les choses. Nous avons signalé au passage que certains des symptômes de la maladie de CUSHING pouvaient avec quelque raison être attribuée au basophilisme, *mais que ces mêmes symptômes pouvaient parfaitement exister en l'absence de tout basophilisme*. Nous avons fait un sort à l'opinion de KRAUS, pour qui le basophilisme n'est qu'un incident secondaire.

Nous avons enfin montré les diverses tendances concernant le mode d'action du basophilisme.

En vérité, il semble qu'entre toutes ces opinions on doive se montrer éclectique, et *ne pas tenter, soit de nier systématiquement le rôle du basophilisme hypophysaire, soit de vouloir tout expliquer, à tout prix, à partir de cette seule lésion*. A l'appui de cette façon de voir, citons LENDVAI (23-27), qui présente une jeune fille de 19 ans, atteinte de maladie de CUSHING, et chez qui le traitement parathyroïdien amena une grande amélioration, alors que l'extrait thyroïdien n'avait eu aucun effet, et que l'extrait ovarien avait borné son action à la chute des poils anormaux, sans agir sur les autres symptômes. Discutant le mode d'action de l'extrait parathyroïdien, LENDVAI invoque la loi de l'équilibre endocrinien, et conclut que *le syndrome de Cushing n'admet pas une étiologie unique* et qu'il peut être le résultat des modifications de la fonction de plusieurs endocrines. Comme LENDVAI l'avait déjà fait (23), PERO (28) constate qu'un même malade peut présenter à la fois des signes de la maladie de CUSHING et de la maladie de RECKLINGHAUSEN, et doute lui aussi de la responsabilité du seul basophilisme hypophysaire. RABINZON et WITONSKI (29) expriment à peu près le même point de vue que LENDVAI; ils admettent que si le syndrome de CUSHING peut avoir des rapports avec le basophilisme hypophysaire, il peut survenir également à la suite de lésions d'autres endocrines,

en même temps qu'apparaît au niveau de l'adénohypophyse l'hyperplasie basophile.

Nous ferons encore mention d'une malade présentée par CROUZON (30), chez laquelle manquaient l'hypertension et la polyglobulie, alors que *les premiers signes remontaient à plus de dix ans* : les auteurs, ici, ne prennent pas position en ce qui concerne la pathogénie de ces troubles; ils montrent combien il est difficile de discerner la part qui revient à l'hypophyse et aux autres endocrines.

Enfin, nous signalerons pour terminer une observation (31) concernant une petite fille de 10 ans, qui fut considérée comme atteinte du syndrome de COOK-APERT-GALLAIS, et qui présente : une hypertrichose abondante sur le dos, le pubis, *et la face*; une obésité remarquable qui a été le premier signe ayant débuté à l'âge de 8 ans; *visage rouge ponceau*; hypertension artérielle; stries cutanées; hypotrophie des organes génitaux internes, avec hypertrophie des parties externes; hypercholestérolémie. L'autopsie aurait révélé dans ce cas un adénome éosinophile du lobe antérieur de l'hypophyse, avec état angiomateux; les ovaires étaient atrésiés et fibreux; il n'est pas fait mention de lésions surrénales. Nous n'avons malheureusement pas d'autres renseignements sur ce cas et nous ne pouvons que le rapporter sans commentaires.

Il nous a paru intéressant de grouper à la fin de ce chapitre certaines données bio-chimiques, parce qu'elles posent d'autres problèmes que celui du basophilisme, qu'elles sont loin de donner des résultats

concordants, que certaines d'entre elles ont déjà une certaine valeur diagnostique, enfin parce que c'est peut-être d'elles que viendra la solution du problème.

Nous avons signalé en temps opportun l'hyperglycémie, l'hypercholestérolémie, l'hypercalcémie et l'hypercalciurie. On conçoit donc que des recherches aient été faites dans le but d'étudier le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses, du calcium. Nous renvoyons encore au travail que SCHMIDT a consacré à l'une de ses malades, et qui comporte un examen minutieux non seulement des fonctions précédentes, mais encore du métabolisme du phosphore et des albumines. En ce qui concerne le métabolisme du calcium, LENDVAI (27) a constaté que l'élimination du calcium par l'urine était très excessive avec un régime pauvre en Ca, alors qu'elle tombait très rapidement avec un régime normal, avec ou sans administration d'extrait parathyroïdien. A ces notions, RABINZON et WITONSKI (29) ajoutent celle d'une hyperpotassémie, alors que KYLIN signale l'élévation du rapport K/Ca.

Plus important encore est *l'examen hormonal* chez ces malades, puisqu'on sait le nombre des hormones mises en jeu par l'hypophyse. C'est encore le travail tant de fois cité (22) de SCHMIDT qui à cet égard paraît montrer la voie : chez sa malade, il a cherché et trouvé l'hormone interrénотроpe dans le sérum et dans l'urine; il a aussi trouvé dans l'urine une augmentation de l'hormone des mélanophores; en ce qui concerne d'hormone sexuelle, la réaction d'ASCHHEIM-ZONDECK I fut positive avec le sérum comme avec

l'urine. Enfin, le test hypophysaire de Max ARON rend compte de la participation hypophysaire, en montrant l'élimination excessive par l'urine de l'hormone thyroïdienne (32) dont le taux d'excrétion est du reste parallèle à celui de l'hormone gonadotrope (5) : en utilisant un animal femelle on pourra ainsi faire porter le contrôle à la fois sur la thyroïde et sur les ovaires.

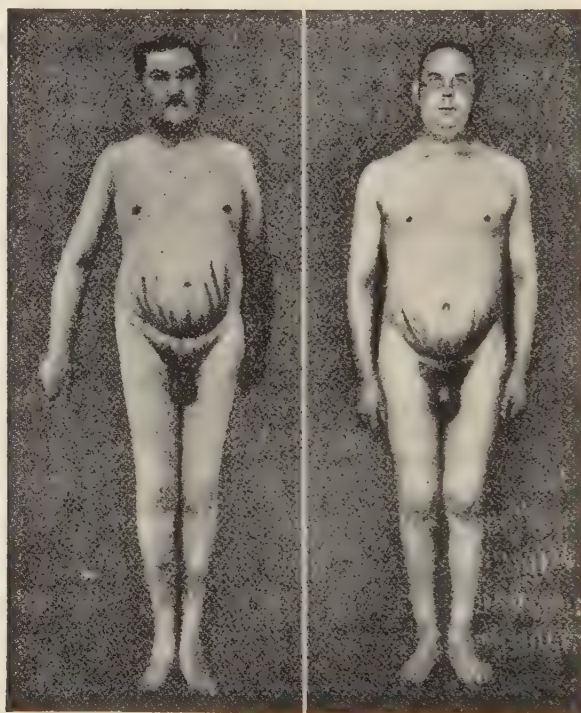
Ayant ainsi examiné les arguments pour et contre le basophilisme hypophysaire, ayant donné les éléments que la clinique et le laboratoire peuvent apporter pour élucider le problème, nous allons réserver le chapitre suivant à l'examen d'un certain nombre d'observations, qui ont été publiées avec toutes les caractéristiques de la maladie de CUSHING, *mais dans lesquelles le basophilisme hypophysaire était de toute évidence absent.*

DE QUELQUES OBSERVATIONS SANS BASOPHILISME PITUITAIRE

Le travail de LEYTON (33) nous a fourni un premier exposé concret et infiniment précieux. Après avoir montré que certains cas graves d'hypoglycémie par hyperinsulinisme ne s'accompagnaient pas forcément d'une hyperplasie des cellules bêta des îlots de Langerhans, LEYTON pose le principe qu'une glande endocrine produisant un excès de sa sécrétion normale, ou même une sécrétion anormale, *ne doit pas obligatoirement montrer de lésions reconnaissables par nos moyens actuels d'investigation*. Il rappelle que « la maladie de CUSHING » se présente en réalité comme une « maladie multiglandulaire », et que c'est peut-être aller un peu loin que d'en rendre responsable le seul basophilisme hypophysaire. Et ce ne sont pas là seulement des objections théoriques : LEYTON nous le prouve en nous présentant quatre observations de ce qu'il appelle « maladie multiglandulaire », observations qu'il confronte respectivement avec quatre autres, ces dernières étant des cas de « basophilisme hypophysaire » ; on est frappé par les étonnantes similitudes qui existent entre les malades que compare ainsi LEYTON.

— La première paire de cas examinés concerne

deux hommes. L'un est décrit par RAAB, avec autopsie par KRAUS (il s'agit du cas n° 10 cité par CUSHING dans son mémoire), l'autre est présenté par LEYTON,



A gauche : malade de RAAB (adénôme basophile).
A droite : malade de LEYTON (cancer du thymus).
[« The Lancet » 9-6-1934].

avec autopsie par TURNBULL et BRATTON. Les analogies sont étroites : même début dans la 32^e année, même obésité épargnant les membres, mêmes stries pourpres, impuissance dans les deux cas, avec organes génitaux externes normaux. Le mode de décès

lui-même fut identique, puisque les deux malades ont présenté de multiples foyers septiques peu avant leur mort et ont succombé à la septico-pyohémie. Toutefois, le malade de RAAB avait de l'ostéoporose, qui n'existait pas chez le malade de LEYTON; c'est là un argument de valeur, puisque nous avons vu que la plupart des auteurs considèrent l'ostéoporose comme un symptôme hypophysaire — pour ne pas dire de basophilisme hypophysaire. En outre, chez le malade de RAAB, la selle turcique était agrandie, tandis que LEYTON la trouve normale chez le sien. Cliniquement parlant, l'objection ne vaut pas : nous avons suffisamment insisté sur la petite taille de l'adénôme basophile. La seule différence notable résidait donc dans l'ostéoporose, et à cela près les deux cas étaient *absolument identiques*. Or, si le malade de RAAB fut bien trouvé porteur d'un adénôme hypophysaire basophile, celui de LEYTON présentait un carcinôme du thymus envahissant les poumons, une hypertrophie surrénale intéressant surtout le cortex, *et des coupes en série de l'hypophyse ne montrèrent pas d'excès des cellules basophiles*.

— Les deux cas suivants concernent une petite malade (10 ans) traitée par CUSHING, et un jeune garçon (11 ans) présenté par LEYTON. L'âge a ici un intérêt : il montre qu'*avant la puberté, l'hypertrichose* apparaît aussi bien dans les deux sexes. Chez la malade de CUSHING, la puberté fut précoce (10 ans), mais les règles disparurent au bout de 3 ans, ses urines donnaient une réaction d'ASCHHEIM-ZONDECK

positive; enfin l'irradiation de l'hypophyse amena chez elle une amélioration considérable, avec même disparition du prolan urinaire. Le jeune malade de LEYTON, au contraire, qui présentait exactement les mêmes symptômes, y compris l'hyperglycémie et la glycosurie, n'avait pourtant ni hypertension artérielle, ni polycytémie, ni ostéoporose; il succomba à des crises nerveuses que l'on hésita à attribuer à l'hypoglycémie (le malade avait reçu de l'insuline), car la glycémie fut trouvée à 0,25 % pendant une de ces crises.

En résumé, LEYTON montre qu'il y a dans les deux cas : hypertrichose intéressant la face, obésité du type déjà bien connu, tolérance diminuée pour les hydrates de carbone. L'amélioration que provoqua l'irradiation de l'hypophyse chez la malade de CUSHING permet de croire qu'il s'agissait bien dans son cas de basophilisme hypophysaire; le cas de LEYTON était là encore un cas de carcinôme du thymus avec extension secondaire aux poumons, les surrénales étaient hypertrophiées, surtout le cortex, et la thyroïde était hyperplasiée. *Les coupes en série de l'hypophyse, colorées par les réactifs spéciaux, ne montrèrent pas d'excès des cellules basophiles.*

— Une troisième paire d'observations met en comparaison le malade de TURNEY dont CUSHING fait état dans son mémoire original (1), et une malade de KEPLER. Dans le premier cas, tous les symptômes de la « maladie de CUSHING » sont présents, y compris la polyglobulie, et l'autopsie révéla des lésions de né-

phrite chronique, avec infiltration graisseuse du foie, hypertrophie cortico-surrénale gauche, sans autre anomalie dans l'hypophyse ni la thyroïde. Cependant, considérant que cet examen remonte à 1914, et qu'on ne connaissait pas alors les petits adénômes basophiles, CUSHING admet qu'il s'agissait d'un cas de basophilisme hypophysaire. Tout à fait semblable était la malade de KEPLER, laquelle présentait toutefois de l'alcalose, avec chute des ions Cl du sang et de la calcémie. Dans ce cas l'autopsie montra *une hypophyse normale à la fois macroscopiquement et sur des coupes colorées par les réactifs spéciaux*; on trouva par contre une tumeur du thymus; les deux surrénales étaient hyperplasiées; il y avait un petit abcès dans le pancréas; la thyroïde contenait de nombreux nodules colloïdes et des adénômes embryonnaires avec hypertrophie parenchymateuse.

— Le dernier groupe de cas donne des résultats identiques, bien que dans l'observation présumée « basophilisme » la preuve n'ait été faite que par les heureux résultats de l'irradiation hypophysaire. Dans le cas homologue, l'autopsie révéla un cancer siégeant dans le poumon, mais du même type cellulaire que les cancers thymiques ci-dessus décrits; il y avait encore hyperplasie thyroïdienne, hypertrophie cortico-surrénale, *hypertrophie de l'hypophyse avec une forte quantité de colloïde sous forme d'inclusions dans la pars intermedia*. Malgré l'identité des cellules du cancer pulmonaire avec celles des carcinômes du thymus, il reste dans ce cas un cer-

tain doute : peut-être s'agissait-il d'un cas de basophilisme hypophysaire avec cancer du poumon. On doit donc considérer ce quatrième couple comme non probant, en l'absence d'une certitude histologique en ce qui concerne l'hypophyse.

Quoi qu'il en soit, les trois autres confrontations sont suffisamment troublantes, et ceci amène LEYTON à dresser un petit tableau comportant les atteintes glandulaires constatées au cours de la « maladie multiglandulaire » en rapportant les chiffres à 14 cas de basophilisme connus.

Nous reproduisons ici ce tableau :

	Basophilisme	Autres néoplasmes
Thyroïde	3	4
Cortex surrénal	8	4
Parathyroïdes	2	»
Ostéomalacie	5	1
Thymus	0	3

LEYTON, pour conclure, se pose une question concernant la lésion surrénale, si fréquente comme nous l'avons vu. Il voudrait que l'on recherchât si le cortex surrénal ne comporte pas des cellules de morphologie différente, sécrétant des substances différentes. En effet, il prend acte du fait que l'hyperplasie surrénale provoque généralement de l'hypertrichose avec virilisme, et que dans trois des observations qu'il présente il y avait hypertrichose sans virilisme. Il se demande enfin si d'autres tissus ne seraient pas capables de produire une substance

adrénotrope analogue à celle de l'hypophyse, ou bien si les néoplasmes constatés ci-dessus ont agi en stimulant les cellules basophiles de l'hypophyse, augmentant leur sécrétion sans qu'il y ait hyperplasie.

Le travail de LEYTON se termine donc sur la même réflexion qui a inspiré son début : *peut-il y avoir hyperactivité fonctionnelle des cellules basophiles sans rien d'histologiquement visible ?*

La première atteinte que porte à la théorie du basophilisme le travail de LEYTON a reçu bien des confirmations.

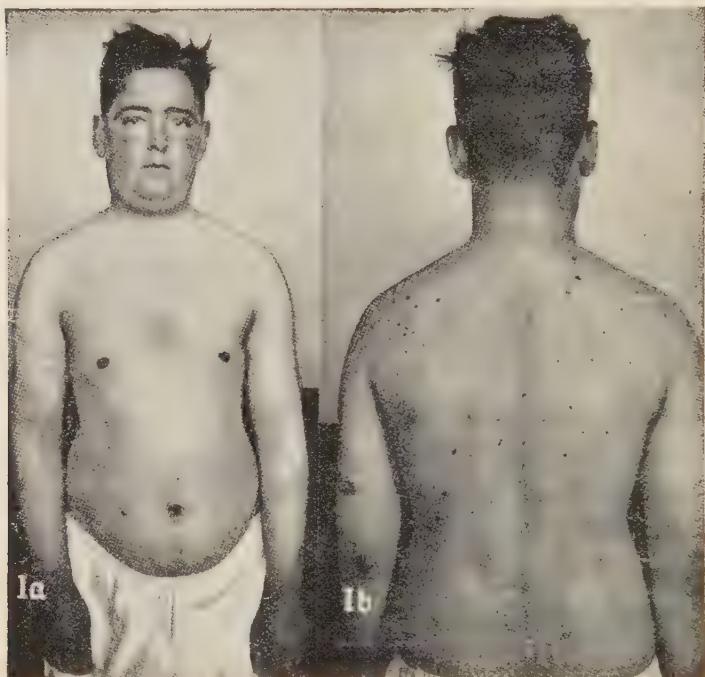
Nous mentionnerons l'observation apportée par Dorothy HARE, Joan M. ROSS et A. CROOKE (34). Elle concerne une jeune femme chez qui sont présents tous les signes du syndrome de CUSHING, même une polycytémie importante. Là encore l'examen radiologique ne put déceler ni ostéoporose ni décalcification; la selle turcique avait une apparence normale. Chez cette malade, la tension élevée et l'hypertrichose firent faire le diagnostic de tumeur surrénale, et une opération fut tentée, sans succès. Il y avait effectivement une tumeur surrénale gauche de taille importante, qui se montra être un adénôme malin de la corticale; des noyaux avaient essaimé dans le foie et les poumons; la surrénale droite, par contre, était hypoplasiée. L'hypophyse avait une apparence normale, à part le reliquat de la poche de Rathke qui était envahi par une sorte de matière gélatineuse. L'observation indique qu'un examen sérieux de la pituitaire a été pratiqué, puisqu'on a fait des coupes

en série : *elles n'ont pas montré de basophiles*. Le nombre des cellules chromophobes, eosinophiles et basophiles *était dans les proportions normales*. Cependant les auteurs notent que les *basophiles du lobe antérieur étaient vacuolisés d'une manière spéciale, leur cytoplasme ayant l'aspect d'une dégénérescence hyaline*. Nous voyons ainsi apparaître pour la première fois cette notion d'une transformation morphologique spéciale des cellules basophiles, alors que l'examen histologique le plus minutieux n'a pu découvrir ni adénome, ni hyperplasie de ces cellules. C'est pourquoi nous attirons l'attention sur cette observation : elle apporte un fait nouveau que nous aurons l'occasion de retrouver bientôt.

Un cas cliniquement semblable au précédent est cité par BERN (35) : il s'agit d'un jeune garçon de 17 ans, qui présente toutes les apparences de la maladie de CUSHING (l'auteur écrit : « du basophilisme hypophysaire ») sauf l'hyperglycémie. La selle turcique était de taille et d'apparence normales : on sait que ce n'est même pas un argument contre le basophilisme. Chez ce malade, la radiographie découvrit par ailleurs une tumeur surrénale gauche, qui fut extirpée; la mort survint peu d'heures après l'intervention au milieu d'un tableau d'insuffisance surrénale aiguë. La tumeur était surtout constituée de tissu cortical, et l'autopsie précisa qu'elle s'était développée aux dépens d'une surrénale aberrante, les deux glandes normales étant très hypoplastiques. *Des coupes en série de l'hypophyse ont montré un*

sence d'adénôme basophile; il y avait encore hypertrophie des surrénales.

Nous en arrivons enfin à un cas qui mérite un peu plus de détails; il est exposé par FULLER (37) et fait l'objet d'un travail fort intéressant. Après avoir rap-



Malade de FULLER (adénôme chromophile).
[« The Lancet » 25-7-1936].

pelé le travail de LEYTON (33), FULLER fait remarquer que HURST BROWN (38), CALDER et PORRO (39), LESCHER et ROBB-SMITH (40), HARE, ROSS et CROOKE (34), KEPLER (41), entre autres ont décrit le syndrome de CUSHING plus ou moins complet chez des malades

porteurs d'une tumeur ou d'une hyperplasie du cortex surrénal. Il met surtout en évidence le fait que CROOKE a récemment démontré (42) que « le seul élément constant du syndrome, quelle que soit la glande où l'on découvre une formation tumorale, c'est une *transformation hyaline* des cellules basophiles de la pré-hypophyse, *cette transformation ne devant pas être considérée, d'ailleurs, comme une dégénérescence cellulaire au sens ordinaire du mot, mais plutôt comme une altération de l'activité physiologique de ces cellules* ». CROOKE en conclut que c'est là la lésion fondamentale du syndrome.

Ayant ainsi fait le point, FULLER expose le cas de son malade. Celui-ci est un jeune homme de 20 ans qui présente cette adiposité que nous connaissons bien, localisée au cou, à la face et au tronc; il y a des stries cutanées non seulement sur le bas de l'abdomen, mais aussi sur les épaules; une pilosité abondante couvre le dos et les épaules; les organes génitaux sont d'apparence normale; la tension artérielle enfin est trouvée augmentée à plusieurs reprises. En outre, le malade se plaint de douleurs dans la région lombaire droite. Les examens spéciaux montrent :

— l'absence de diabète (courbe de tolérance au sucre);

— L'absence de polycytémie;

— le métabolisme basal à — 16 %;

— l'absence de raréfaction osseuse visible;

— l'aspect tout à fait normal de la selle turcique;

— l'absence d'anomalies rénales ou surrénales évidentes;

— enfin, des champs visuels normaux.

Ceci se passait en 1933 : l'administration de thyroïde et les exercices physiques n'ont aucunement fait diminuer le poids.

Le malade est de nouveau examiné en 1934 : il a encore engraisé, et se plaint maintenant de céphalées presque continues, et d'une douleur lancinante dans la région lombaire. L'examen du sang montre alors que le taux d'hémoglobine est à 102 % et qu'il y a 5.490.000 globules rouges par mm³. Les champs visuels sont encore normaux, ainsi que le fond d'œil. Pensant alors qu'il s'agissait d'un adnôme basophile de l'hypophyse, on fit à ce malade de la radiothérapie pénétrante au niveau de la selle turcique : *ce traitement n'amena aucune amélioration.*

Réexaminé quelques mois après, son état physique est resté le même, mais le malade présente alors un syndrome dépressif avec tentatives de suicide. La famille ayant refusé de le placer dans un service de psychiatrie, le malade fut perdu de vue pendant quelque temps. FULLER sait cependant qu'une intervention exploratrice fut tentée dans le but de découvrir une tumeur surrénale, ceci sans résultat. La mort étant survenue en 1935, FULLER eut la possibilité de faire un examen nécropsique détaillé. Nous en donnons ici les principaux caractères :

L'hypophyse était hypertrophiée, pesant 1 gr. 6. La majeure partie du lobe antérieur est occupée par un adénome,

entouré de toutes parts par une mince lame de lobe antérieur, qui a du reste presque disparu sur les faces latérales de la tumeur. Les acini sont fortement comprimés, séparés par des vaisseaux engorgés et par des plages collagènes denses qui se rejoignent à la surface de la tumeur pour lui former une sorte de capsule mal définie. Les cellules des acini montrent une dégénérescence considérable, les noyaux de certaines cellules de tous types sont pycnotiques. Les granulations des cellules acidophiles sont entièrement conservées et brillamment colorées; *le cytoplasme des cellules basophiles montre à un degré remarquable la transformation hyaline décrite par Crooke en 1935*. Il n'est pas possible de déterminer exactement les proportions respectives des trois types cellulaires, mais il ne semble pas qu'il y ait à cet égard de modifications considérables.

Le centre de l'adénome est de texture lâche, les cellules y sont groupées en amas irréguliers séparés par des espaces vides et des vaisseaux nombreux. Les cellules forment par endroits de petits tubes; plus souvent elles affectent la disposition papillaire autour des vaisseaux. Ce sont des cellules polygonales, généralement petites, de 7 à 9 μ ; les noyaux sont sphériques et souvent pycnotiques. La plupart des cellules, sur les coupes colorées par les méthodes spéciales, contiennent des granulations grises, mais quelques-unes seulement renferment des granulations qui se colorent en châtain par le colorant fuschsine acide-bleu d'aniline, et en rose par le réactif de Mann.

Près du centre de l'adénome, on remarque un kyste minuscule (0 mm. 4), bordé par un haut épithélium à plusieurs assises, peut-être cilié — ce qui tendrait à prouver qu'il est issu de la pars intermedia. Il n'y a pas de basophiles ni de pigments dans le lobe postérieur.

Les autres endocrines ont été toutes examinées : elles ne montrent rien d'anormal, en particulier il n'est pas mentionné d'hypertrophie du cortex surrénal, et la spermatogénèse est active dans les testicules.

En résumé, il s'agissait d'un *adénôme chromophile* de l'hypophyse, avec intégrité des autres endocrines. FULLER observe que l'association d'un syndrome de CUSHING et d'un adénôme chromophile est anormale, mais il précise que son cas n'est pas sans précédents : déjà en 1931, WIETH-PEDERSEN (43) décrivait un exemple du syndrome que nous étudions, et qui s'accompagnait d'une tumeur occupant toute l'hypophyse, tumeur de structure papillomateuse et constituée de cellules non granuleuses; REICHMANN décrivait en 1919 (44) le cas d'une femme pléthorique, présentant de l'hirsutisme, avec hypertension et décalcification osseuse, et chez laquelle il trouva un adénôme hypophysaire « composé de cellules chromophobes, certaines d'entre elles contenant des granulations éosinophiles »; enfin FULLER signale deux cas rapportés respectivement par ZONDECK et par CUSHING, et dans lesquels la nature de l'adénôme n'est pas établie, encore que CUSHING déclare, en ce qui concerne son cas, qu'il l'a « rangé parmi d'autres formellement diagnostiqués et classés dans ses dossiers comme des adénômes chromophobes ». On observera évidemment que l'ostéoporose était absente chez le malade de FULLER, mais cet auteur fait remarquer que ce n'est pas là une lésion constante du syndrome, puisque CUSHING lui-même ne l'a trouvée que dans cinq des cas originaux publiés dans son mémoire de 1932.

L'importance de ces constatations méritait, croyons-nous, la place que nous avons accordée au travail

de FULLER et particulièrement à son minutieux examen de l'hypophyse.

Enfin, le travail de BERBLINGER (9) apporte lui aussi sa contribution à la liste des maladies de CUSHING sans basophilisme hypophysaire. Il rappelle la malade de TURNEY (cas n° 2 cité par CUSHING), chez qui l'hypophyse fut déclarée normale (bien que LEYTON, nous l'avons vu, s'en serve comme d'un cas de basophilisme); puis BERBLINGER cite encore le malade de MOOSER (cas n° 9 de CUSHING) pour lequel on ne mentionne aucune lésion hypophysaire; et il rassemble trois nouveaux cas. L'un, publié par FORCONI (45) concerne une femme de 30 ans, avec syndrome de CUSHING typique, *légère atrophie de l'hypophyse avec absence de basophiles*, et adénôme de la surrénale droite. Le second cas est publié par KONSCHIEGG (46) : il s'agit là encore d'un syndrome de CUSHING chez un jeune homme de 23 ans, avec petit adénôme cortico-surrénal, *sans basophiles mûres dans l'hypophyse*. Le troisième des cas visés par BERBLINGER est celui d'une femme de 37 ans étudiée par ASSMANN-KRAUSPE (47), atteinte de syndrome de CUSHING, présentant même de l'ostéoporose, et dont *l'hypophyse était normale*, alors qu'il y avait une grosse tumeur cortico-surrénale.

Il apparaît donc que les cas de maladie de CUSHING sans pituitarisme basophile décelable sont fréquents, nous entendons les cas où l'examen histologique fut attentif, et nous ne voulons pas tenir compte des cas douteux (cf. malades de TURNEY, de MOOSER, etc...). Mais faut-il tenir compte du fait que

certains symptômes sont absents dans quelques-uns des cas que nous avons rassemblés ici ? Dès le début, nous avons marqué que des signes comme l'hypertension artérielle, la polyglobulie, n'étaient rien moins que constants, qu'il pouvait n'y avoir aucun signe de diabète, alors même qu'il s'agissait certainement de basophilisme. On ne saurait donc invoquer l'absence de ces symptômes pour récuser les observations que nous rapportons. L'ostéoporose pose une question plus embarrassante : ce symptôme manque en effet dans plusieurs de ces observations ; or beaucoup d'auteurs la considèrent comme un élément important, et BERBLINGER veut y voir un signe d'origine hypophysaire (directe ou non) lorsqu'elle apparaît chez le jeune. Alors, objectera-t-on, sans ostéoporose, sans basophilisme hypophysaire, ce n'est plus le syndrome auquel CUSHING a donné son nom. La réponse est aisée : qu'on veuille bien se référer au mémoire original de CUSHING (1), et on verra que cet auteur lui-même — on avouera qu'il a quelque autorité en la matière — est loin d'avoir toujours trouvé l'ostéoporose, et que dans quelques-unes de ses observations le basophilisme hypophysaire est au moins douteux. C'est ce que nous rappelle PHILIBERT (2), lequel cite en outre le témoignage de GAMMA, trouvant une hypertrophie chromophobe et une diminution des basophiles. Ces arguments ne sont donc pas suffisants pour que l'on renonce à porter le diagnostic de maladie de CUSHING. L'affection paraît bien être, selon l'expression de LEXTON, une maladie multiglandulaire, dans laquelle toutes les en-

docrines fonctionnent en excès. On peut bien admettre que dans le concert des endocrines il puisse y avoir une discordance — dont la cause bien entendu reste obscure — sans pour cela modifier tout l'ensemble du problème. Cela est si vrai que la lésion hypophysaire basophile elle-même peut s'abâtardir : c'est encore PHILIBERT qui cite un cas de SWING dans lequel celui-ci a trouvé une association de l'acromégalie et du syndrome de CUSHING; et nous citerons d'autre part le cas d'acromégalie publié par J. ABADIE (48) dans lequel il y avait un adénôme mixte, à cellules basophiles et éosinophiles en voie de dégénérescence.

Puisque l'on admet que le syndrome de CUSHING est un tableau clinique particulier par plusieurs de ses symptômes, l'absence de l'un de ceux-ci ne doit pas faire rejeter le diagnostic, lorsque les autres particularités cliniques sont présentes.

Nous tenons à citer à part une observation de M. HOMMES (49), concernant une jeune femme atteinte de maladie de CUSHING et qui mourut à 22 ans, d'insuffisance cardiaque aiguë. L'autopsie trouva une formation fibro-adénomateuse hypophysaire; les cellules adénomateuses contenaient des granulations qui n'étaient pas franchement éosinophiles ni franchement basophiles. Nous ne pouvions donc utiliser cette observation dans notre liste des cas sans basophilisme. Mais nous ne pouvions non plus la passer sous silence, car elle signale que, si les cellules ne sont pas nettement basophiles, elles présentent cette *vacuolisation* dont nous avons déjà vu des exemples.

PRESENTATION DE TROIS NOUVEAUX CAS DE MALADIE DE CUSHING

CAS N° I

Il s'agit d'un malade que nous avons pu observer l'an dernier avec notre maître M. le Docteur WEIS-MANN-NETTER, à l'hôpital Bichat, et qui a fait l'objet d'une présentation à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (séance du 21 février 1936).

OBSERVATION : R. René, sapeur-pompier, âgé de 31 ans, se plaint depuis plusieurs années de céphalées et de troubles visuels, qui s'accroissent malgré les traitements déjà suivis, et qui viennent de motiver sa réforme. Depuis un certain temps, il était d'ailleurs affecté à des services sédentaires, en raison d'une fatigabilité rapide. En même temps que tous ces troubles, une transformation physique considérable s'est accomplie chez notre malade.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES : Père mort accidentellement à 40 ans.

Mère morte de grippe en 1918, à l'âge de 35 ans.

Le malade n'a eu qu'une sœur, morte à l'âge de trois ou quatre ans.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : Le malade s'est toujours bien porté jusqu'en 1929.

A noter seulement, en 1927, une éruption généralisée de lichen plan, traités par les rayons U. V., et dont quelques éléments persistent actuellement sur les faces latérales de la langue.

Une blennorragie en 1930; pas d'antécédents de syphilis.

Marié depuis 1930, le malade n'a pas eu d'enfants.

HISTOIRE DE LA MALADIE : Elle débute en 1929, avec l'apparition progressive d'une bouffissure du visage et d'une augmentation du volume du ventre; en même temps le malade se plaint de maux de tête presque continus, surtout dans la région temporale gauche; déjà à cette époque, il remarque une diminution de l'acuité visuelle à gauche.

En 1931, au retour d'une permission, son entourage est frappé de la transformation rapide de son aspect. Son réengagement pour trois ans est cependant accepté dans le corps des sapeurs-pompiers. Mais son poids, qui était de 56 kilog. en 1928, est de 81 kilog. en août 1932.

En 1933, le malade suit un régime amaigrissant et pratique des exercices physiques suivis; il maigrit et c'est à ce moment qu'il aurait constaté l'apparition des vergetures. Il se fatigue de plus en plus rapidement et on l'affecte à un service moins pénible.

En 1934, une phlébite du membre inférieur gauche de cause indéterminée, le fait admettre à l'infirmerie. Il y demeure quatre mois, et au bout de ce temps l'accentuation de tous ses troubles motive son admission au Val-de-Grâce, où il restera du 21 janvier

au 20 octobre 1935, date à laquelle il est réformé. Il y a été traité par l'opothérapie et par 40 séances de radiothérapie crânienne; ce traitement a semblé influencer momentanément les céphalées, mais par ailleurs l'état reste le même, et surtout les troubles oculaires continuent à s'accroître. Le poids, qui était de 70 kilogrammes à l'entrée du malade à l'hôpital, est passé, en juillet 1935, à 98 kilogrammes, et il est encore à sa sortie, de 89 kilogrammes.

En janvier 1936, le malade se présente à l'hôpital Bichat, où M. le Docteur WEISMANN-NETTER avait pu l'observer une première fois en 1933. C'est à ce moment que nous avons étudié ce malade.

EXAMEN CLINIQUE :

Taille : 1 m. 68. Poids 88 kilog. 800.

Le sujet présente une adiposité de disposition très particulière.

Elle prédomine à la partie inférieure du visage, qu'elle élargit considérablement, lui conférant un aspect piriforme (cf. fig. 3).

Le facies est fortement coloré, la peau est lisse, tendue, sans varicosités. Les muqueuses sont également très colorées. La consistance des régions adipeuses est uniformément ferme, et il n'y a pas d'œdème. Les yeux paraissent à fleur de tête, la fente palpébrale paraissant rétrécie du fait de la bouffissure environnante. Le regard est luisant et d'une certaine fixité, mais on ne peut pas parler vraiment d'exophtalmie. Le facies est dans l'ensemble peu



CAS N° I.

FIG. 1 : le malade en 1933.

FIG. 2, 3 et 4 : le malade en janvier 1936.

En bas, à droite, fragment de la radiographie du crâne, où l'on observe le contour anguleux de la selle.

expressif (fig. 2). Le cou est épais, et il existe à la base de la nuque un amas lipomateux qui donne l'impression erronée d'une cyphose dorsale supérieure; il n'y a en réalité aucune déviation vertébrale apparente et le rachis est d'une souplesse normale.

Le thorax est assez adipeux, mais sans accumulation spéciale de graisse au niveau des glandes mammaires, dont l'aspect reste masculin. L'abdomen, au contraire, est nettement saillant. Il pointe « en obusier » du fait de l'accumulation de la graisse sur la partie médiane, alors que les flancs paraissent plats, la saillie médiane étant limitée latéralement par deux dépressions profondes rejoignant de chaque côté la région inguinale. (cf. fig. 2).

Au niveau des membres supérieurs ou inférieurs, il n'y a aucune accumulation de graisse comparable. Les reliefs musculaires sont peu marqués, peut-être par la longue absence d'exercice, bien qu'on ne puisse pas vraiment parler d'atrophie musculaire. Les mains sont de dimensions normales encore qu'un peu potelées. Il y a une légère tendance au genu-valgum bilatéral. Les extrémités sont cyanotiques, mais la cyanose est surtout marquée à la jambe et au pied gauches, qui sont infiltrés d'un œdème dur, augmentant à la marche, séquelle de la phlébite que nous avons signalée. Les articulations sont souples et sans hyperlaxité. Il n'y a pas de cals de fractures. Donc rien de bien spécial au niveau des membres concernant l'affection actuelle.

— Vergetures : il existe au niveau de l'abdomen

d'énormes stries cutanées ayant l'aspect de « flammèches » de direction générale verticale, et d'une largeur de 1 à 2 centimètres. On en trouve également sur les flancs, à la face antérieures des cuisses, sur le thorax, où elles divergent à partir des aisselles. Les photographies montrent bien ces vergetures, particulièrement la fig. 1, qui représente le malade en 1933. Au niveau des vergetures, la peau est amincie, finement plissée et comme anélastique.

— Organes sexuels : la verge est assez petite et le scrotum rétracté, mais ces caractères n'ont nullement varié au dire du malade. Les testicules sont de consistance normale. L'appétit sexuel n'aurait été en rien modifié par la maladie (assertion confirmée par la femme du malade). L'acte sexuel s'effectue sans diminution.

— Pilosité : il n'y a pas de modifications des caractères sexuels secondaires; les poils pubiens, axillaires et ceux de la face sont restés tels qu'avant la maladie. Les sourcils, les cils, sont normaux. Les cheveux, qui tendaient à tomber au début de la maladie, auraient, au dire du malade, subi une repousse après la radiothérapie.

— Appareil digestif : rien de particulier, l'appétit est conservé, parfois même augmenté; les digestions sont normales.

— Appareil respiratoire : tout est normal aussi de ce côté.

— Appareil cardio-vasculaire : aucune anomalie à l'auscultation du cœur, le pouls étant pourtant sou-

vent un peu rapide, entre 86 et 100. La tension artérielle est normale au moment de l'examen : 14-9 au Vaquez. Mais on aurait trouvé antérieurement à plusieurs reprises une tension bien plus élevée (jusqu'à 19-12, dit le malade). Ceci est à retenir, car nous avons vu que l'hypertension fait souvent partie du syndrome, mais qu'elle est non seulement inconstante, mais aussi variable.

— Enfin, signalons qu'il existe un tremblement des doigts, de faible amplitude.

— Le malade n'a jamais présenté de polyurie; l'examen des urines ne découvre ni albumine ni sucre. Cependant, on aurait constaté une seule fois, en 1935, une très faible glycosurie. De fait, la tolérance aux hydrates de carbone est manifestement diminuée : l'absorption de 150 grammes de sirop de sucre entraîne l'apparition d'une glycosurie de 13 g. 60 par litre. Il existe donc par conséquent, avec les accès de polyphagie, un syndrome diabétique ébauché, dans lequel manquent la polyurie et la polydipsie.

— Examens bio-chimiques; (à jeun) :

Glycémie	1,35
Azotémie	0,25
Cholestérinémie	2,70
Calcium	106 milligrammes
Phosphore	35 —

il y a donc augmentation relative de la glycémie et de la cholestérinémie.

Le B. W. du sang est négatif.

— Examens hématologiques :

Globules rouges	6.500.000
Globules blancs	14.000
Pourcentage leucocytaire :	
Poly-neutrophiles	67
Poly-basophiles	0,5
Poly-éosinophiles	1,5
Grands mono	13,5
Moyens mono	10,5
Lymphocytes	7

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation : 13 minutes.

Il existe donc dans ce cas une *polyglobulie* de l'ordre de celle que l'on signale dans le syndrome de CUSHING.

Il n'y a aucune anomalie décelable au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques. Le malade n'a aucun antécédent d'hémorragies ni de purpura. Toutefois, on remarque chez lui — ce qui est noté dans le syndrome de CUSHING — que les ecchymoses traumatiques sont lentes à s'effacer, et des traces de ventouses sèches persistent après plusieurs semaines (fig.).

— Le métabolisme basal : s'est montré élevé à deux reprises, à + 14 et + 18 %.

— Tests endocriniens : Ils furent pratiqués par M. STEVENIN dans son service de Beaujon. La réaction de Zondeck se montra négative. Le test de Max Aron montra une augmentation très nette de l'hormone thyroïdienne de l'hypophyse. Ces résultats concordent avec la clinique.

— L'examen interférométrique, pratiqué par M. DE LAVILLE, ne montra d'anomalie pour aucune glande (thyroïde, parathyroïde, hypophyse, testicule, surrénale).

— Examens radiologiques : il y a un certain degré de décalcification du crâne, dont les tables osseuses paraissent amincies. Surtout la selle turcique est nettement anormale : son plancher n'est pas nettement arrondi, mais angulaire, et le contour osseux apparaît comme discontinu dans la partie antérieure. Les clinoides antérieures et postérieures sont peu distinctes, comme rongées. Il n'y a pas de calcifications suprasellaires.

On ne note aucune anomalie radiologique de la colonne vertébrale, que l'on avait d'ailleurs trouvée cliniquement parfaitement souple et de courbures normales. Il semble pourtant qu'il existe un certain degré de décalcification au niveau du bassin. Le squelette des mains est tout à fait normal.

Examen oculaire (M. Coutela et Mme Weismann-Netter).

Œil droit : vision = 5/10 non améliorables.

L'examen du fond d'œil montre une décoloration de la papille, beaucoup plus accentuée au niveau du segment temporal; les bords papillaires sont nets, les artères rétrécies. Il n'y a pas de dyschromatopsie; le champ visuel est normal pour le blanc et les couleurs.

Les réflexes pupillaires sont normaux.

Œil gauche : la vision centrale est abolie ainsi que la vision périphérique de la portion temporale du

champ visuel. L'examen du fond d'œil montre une décoloration totale de la papille dont les bords sont nets et les artères rétrécies.

Le champ visuel est conservé dans la portion nasale, tant pour le blanc que pour les couleurs.

Les réflexes pupillaires sont normaux.

Ce malade présente donc la plupart des signes de la maladie de CUSHING :

— l'aspect si particulier, que montrent bien les photographies;

— le syndrome en quelque sorte « dysthyroïdien » : regard brillant, yeux à fleur de tête, tremulation des doigts; en sens contraire : frilosité et acrocyanose;

— le syndrome diabétique : qui est incomplet; accès de polyphagie, glycosurie passagère, tolérance diminuée au sucre, hyperglycémie;

— le syndrome dyssurénalien : fatigabilité, et, en sens opposé, notion d'hypertension artérielle inconstante, hypercholestérolémie.

— le syndrome sanguin : polycytémie, sans troubles de la crase sanguine.

— le syndrome d'ostéoporose par contre est peu marqué, du moins cliniquement.

Mais le malade ne présente pas le syndrome de déficience génitale, ni les modifications des caractères sexuels secondaires. On trouve en outre dans notre observation ce qui manque le plus souvent dans la maladie de CUSHING, à savoir la preuve — nous devrions dire les preuves — de la tumeur hypophysaire :

altérations radiologiques de la selle turcique, localisation de la céphalée à la région temporale gauche, enfin et surtout *le syndrome de compression des nerfs optiques*. Et déjà l'on pouvait se demander s'il s'agissait bien de basophilisme hypophysaire, ceci pour deux raisons : d'abord la compression des nerfs optiques est une anomalie au cours d'un adénôme basophile; ensuite les lésions d'hyperbasophilisme sont habituellement radio-sensibles, et chez notre malade l'irradiation n'a donné aucun résultat appréciable. L'hypothèse d'une association du basophilisme avec un adénôme chromophile n'est pas à rejeter. Quoi qu'il en soit, le syndrome de compression est chez notre malade le point le plus inquiétant et le plus immédiatement grave : la vision de l'œil gauche semble en effet définitivement compromise, celle de l'œil droit est déjà fortement diminuée. C'est alors que l'on décide de tenter une intervention pour libérer les nerfs optiques, et éviter ainsi l'atrophie optique complète qui paraît sans cela inévitable.

Le malade est donc adressé dans ce but à notre maître, M. le Docteur Clovis VINCENT, dans son service de neuro-chirurgie de la Pitié.

Pendant les quelques semaines qui précèdent son opération, l'aspect général ne se modifie pas, aucun de ses troubles ne s'amende. Au contraire, l'observation montre deux faits importants :

— La baisse implacable de l'acuité visuelle, surtout pour l'œil gauche; le malade dit se rendre compte que *sa vue baisse de jour en jour*.

— les dents s'effritent; de temps en temps un petit morceau de dent se détache.

Le malade est opéré le 31 mars 1936 par M. le Docteur VINCENT, le diagnostic clinique étant : « maladie de CUSHING avec tumeur supra-sellaire ».

Compte rendu opératoire : Volet frontal droit pour tumeur hypophysaire : L'os est à ce niveau étonnamment friable. Ponction de la corne frontale : on tombe dans une cavité kystique, dont on retire environ 45 cc. de liquide jaune qui ne s'est pas coagulé. Un peu plus tard, l'exploration du kyste montre qu'à son intérieur existent des formations pellucides sans doute en rapport avec le ventricule. A la base émerge la tumeur.

Soulèvement du lobe frontal : celui-ci ne quitte pas franchement le plan opto-turcique. Le nerf optique droit émerge de 5 mm. Entre le lobe frontal d'une part, le diaphragme de la selle et sa face latérale d'autre part, on trouve une masse grise dont on enlève à la curette un fragment comme un pois, que l'on donne à fixer.

Toute la portion de la tumeur qui est sous-jacente au lobe frontal et recouvre le diaphragme, est enlevée ainsi que la partie qui recouvre la région orbitaire. Le nerf optique droit est dégagé sur 2,5 centimètres. On essaie de pénétrer dans la selle, mais celle-ci est fermée. On l'ouvre en avant, à l'électro. La curette, introduite, la trouve assez petite, et ramène peu de chose, que malheureusement l'aspirateur emporte. Un long moment doit alors être consa-

cré à l'hémostase : tamponnement, coagulation, muscle.

Puis on libère le nerf optique gauche, *qui est littéralement inclus dans la tumeur*. Le malade commence cependant à s'agiter.

On assure l'hémostase de la cavité : elle paraît satisfaisante. On pratique la suture et l'hémostase de la dure-mère.

Enfin, la peau est suturée et le malade, agité, est remis dans son lit.

Dans la nuit, il reçoit du Pantopon.

Le lendemain matin : le malade est bien conscient, somnolent, parfois un peu agité.

L'après-midi : il a une crise d'épilepsie.

Le surlendemain de l'opération : relativement bien le matin, le malade a cependant une nouvelle crise d'épilepsie vers midi, et il décède le 3 avril 1936.

L'autopsie a été pratiquée le 4 avril 1936. Toutes les glandes ont été prélevées pour examen.

Nous donnons ici les résultats des examens histologiques, qui ont été obligeamment pratiqués à la Faculté par M. DELARUE.

FRAGMENT DE LA TUMEUR SUPRA-SELLAIRE. — La tumeur présente tout d'abord à étudier des altérations dégénératives et hémorragiques très importantes, aboutissant à la constitution d'un véritable foyer d'hémorragies relativement anciennes, comme en témoigne l'importance du processus d'hémolyse qu'on observe dans les régions où elles sont survénuës.

Par ailleurs, parmi ces lésions en quelque sorte secon-

daïres, se voient des formations parenchymateuses hypophysaires disposées en travées parfois discontinues et séparées par de très larges capillaires. Beaucoup de ces éléments sont en voie de nécrose au voisinage du foyer hémorragique.

Parmi les éléments bien conservés se voit *une grande prédominance de cellules chromophobes*, et ce n'est qu'en de rares points qu'on observe quelques éléments chargés de granulations chromophiles. Il est malheureusement fort difficile, malgré les colorations usuelles, de préciser l'aspect de ces granulations et leurs affinités tinctoriales.

FOIE. — Stéatose assez diffuse, laissant subsister des îlots intacts de parenchyme hépatique. Ceux-ci présentent surtout une localisation périportale.

Epaississement notable de la capsule de Glisson. Hyperplasie de la majorité des espaces portes.

REIN. — Léger degré d'autolyse cadavérique, associée à une stase intense.

PARATHYROÏDES. — De type semi-compact en certains points. Largement envahies de tissu adipeux dans la majorité de la surface.

Hypervascularisation avec hyperplasie diffuse cordonale trabéculaire.

THYROÏDE. — Vésicules très larges, revêtues d'un épithélium aplati, bordant une colloïde de densité moyenne et de colorabilité moyenne.

Adénôme vésiculeux du corps thyroïde.

Epithélium de revêtement des vésicules aplati.

TESTICULE. — Spermatogénèse apparemment non modifiée. Pas de développement anormal de la glande interstitielle.

Légère sclérose inter-tubulaire. Discrète prolifération conjonctive.

PANCRÉAS. — Sclérose périlobulaire discrète. Autolyse cadavérique empêchant de bien étudier la structure des acini et les rapports qui les unissent.

Corpuscules de Malpighi intacts, normalement constitués.

Ilots de Langerhans intacts.

SURRÉNALE. — Autolyse cadavérique.

Grosse hyperplasie de la corticale, portant surtout sur la zone fasciculée et sur la zone glomérulaire.

Spongocytes larges, volumineux, dépourvus de lipochromes.

Petits adénômes de la corticale de place en place.

Para-ganglions homogènes.

PEAU. — Un certain degré d'œdème de l'hypoderme.

Le derme papillaire est le siège d'infiltrats inflammatoires superficiels. Dilatations qui semblent être des capillaires lymphatiques.

Os LONG (diaphyse). — Pas de modifications de la charpente osseuse. Moelle active, douée de myélopoïèse et d'érythropoïèse normales.

En résumé, il s'agissait chez notre malade d'une maladie de CUSHING cliniquement typique. On n'avait pu découvrir le syndrome d'ostéoporose, mais lors de l'intervention *les os du crâne se montrèrent d'une friabilité particulière*.

L'aspect de la selle turcique était *très anormal*, ce qui n'est pas le fait des petits adénômes basophiles intra-sellaires.

Il y avait une *compression des deux nerfs optiques*, laissant prévoir une assez grosse tumeur supra-sellaire.

On trouva en effet une tumeur englobant les deux nerfs optiques, surtout le gauche, et s'étendant au sinus caverneux droit. Cette tumeur se montra surtout composée de cellules chromophobes, comme on pouvait le prévoir; quelques cellules chromophiles ne peuvent être identifiées avec certitude. Il est regrettable qu'on n'ait pu examiner les fragments de tissu qui furent directement extraits à la selle.

CAS N° II

Il s'agit là d'une jeune femme de 26 ans; nous devons son observation à notre maître M. le Docteur Clovis VINCENT, à qui elle fut adressée par le Docteur LANGERON (de Lille).

OBSERVATION : H. Pauline, 26 ans, entrée dans le service de neuro-chirurgie du Docteur VINCENT le 6 juillet 1935. La malade se présente avec cette obésité spéciale, que nous connaissons; il existe des vergetures, et surtout, comme dans le cas précédent, *une baisse progressive et marquée de la vue*.

ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX : Mère bien portante; père tué à la guerre. 8 frères et sœurs, tous bien portants; seule une de ses sœurs est grasse.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS : néant.

¹ HISTOIRE DE LA MALADIE :

A l'âge de 10 ans, elle présente déjà des troubles sérieux :

— *Somnolence diurne* : la malade ne dort pas très bien la nuit, par contre elle a pendant la journée — surtout en classe — une tendance invincible au sommeil.

Elle monte fréquemment à bicyclette, et il lui arrive parfois de tomber tout d'un coup de sa machine, sans avoir présenté ni vertige, ni trouble d'aucune sorte, perdant alors complètement conscience durant quelques secondes. La malade prétend qu'elle « s'endort sur sa bicyclette » (sommeil ? cataplexie ?).

— *Céphalée* peu intense, assez diffuse, frontale et occipitale, peut-être plus marquée à droite.

— *Soif*, par périodes; il est des jours où la malade est tout à fait normale, d'autres où elle accuse une soif intense.

— *Tremblement* : la malade est très nerveuse, pleure facilement, et dès cette époque, elle constate qu'elle se met à trembler. Ce tremblement se manifeste d'abord quand on lui parle, puis devient plus fréquent, continu, existant au repos, peut-être augmenté par les mouvements. Il s'agit d'un *tremblement menu*, atteignant les quatre membres, qui a persisté depuis ce temps et que l'on retrouve encore actuellement par instants.

— *Baisse de la vue* : la malade est obligée de porter des lunettes.

— *Légère diminution de l'ouïe*.

— *Enfin et surtout, arriération intellectuelle* : la malade qui, à 10 ans, va à l'école, sait lire mais n'a pas été capable d'apprendre à écrire; elle n'a jamais su coudre.

Cette période : somnolence, céphalées, chutes, soif par accès, dure environ un an, puis ces troubles disparaissent. Cependant le tremblement, les troubles oculaires et auditifs, l'arriération intellectuelle, persistent.

— *Réglée à 12 ans* : la malade ne fut cependant jamais bien réglée. Les règles durent quelques heures, sont d'apparition irrégulière. Elle est restée, ces derniers temps, 8 mois sans être réglée.

Les caractères sexuels secondaires sont apparus tardivement : poils pubiens à 18 ans, seins à 22 ans.

A PARTIR DE L'ÂGE DE 13 ANS, ELLE AURAIT BEAUCOUP ENGRAISSÉ.

De 10 à 19 ans, cet état reste stationnaire.

A L'ÂGE DE 19 ANS apparaissent de nouveaux signes :

— *Troubles digestifs* : ce sont ceux qui attirent le plus l'attention de la malade. Ce sont des *douleurs*, siégeant à la région épigastrique et l'abdomen, où elles sont maximum, sans qu'on puisse leur assigner une localisation précise. Ces douleurs, parfois légères, parfois intenses, sont à peu près continuelles, peut-être un peu plus violentes tout de suite après les repas. Elles se calment la nuit et laissent la malade sommeiller. Ces douleurs ne se groupent pas par périodes de 8 ou 15 jours.

En outre, elle serait *très constipée*, un médecin consulté lui a prescrit des cachets qui ne la calment pas.

Enfin, elle présente des *vomissements* qui sont souvent indépendants des douleurs, mais qui cependant les calment parfois. Les vomissements se produisent aussi bien le matin que le soir, peut-être plus fréquents après les repas; précédés de nausées, ils sont quotidiens ou biquotidiens.

— *Les céphalées très diffuses changent de caractères* : alors qu'à l'âge de 10 ans elles siégeaient surtout à droite, elles sont à présent bi-temporales, et siègent également au front et à l'occiput. Cette céphalée, d'abord inconstante, est devenue de plus en plus fréquente, et actuellement elle est à peu près

continue. Elle persiste tous les jours, avec des exacerbations passagères au cours desquelles la malade est *gênée pour remuer la nuque*. Cette céphalée s'atténue la nuit; elle ne gêne pas le sommeil. Actuellement, la malade prend du gardénal, à cause de ses douleurs.

— *Egalement à cette époque, la malade engraisse beaucoup*. Elle ignore quel était son poids antérieurement; bien qu'assez corpulente elle ne s'éloignait pas considérablement à la normale. Mais en l'espace d'un an, elle engraisse énormément, et à 20 ans elle pèse 86 kgs. Depuis ce temps, son poids est stationnaire, et elle pèse actuellement 87 kgs (1935).

— *Les troubles oculaires s'intensifient*: elle peut lire, mais par moments la vue baisse et la malade ne distingue même plus la lumière lorsqu'elle essaie de lire pendant une dizaine de minutes. Ce trouble est passager, ne dure que 2 à 3 minutes et disparaît rapidement. Le soir, la malade voit très mal, et doit souvent être reconduite chez elle par des amis, car, seule, elle ne distingue pas son chemin.

— *Des hallucinations visuelles* apparaissent. Elles surviennent soit le jour, quand la malade est à bicyclette, soit le soir. Elle a l'impression de voir devant elle un homme qu'elle ne connaît pas, qui ne fait pas de gestes et ne parle pas. La malade sait d'ailleurs parfaitement qu'il ne s'agit que d'une illusion.

— *La malade se fatigue très rapidement*, et lorsqu'elle travaille, elle a par instants l'impression que

« la tête lui tourne ». Mais elle ne tombe pas et n'est pas attirée de côté.

Pendant six ans, tous ces troubles restent stationnaires : douleurs abdominales avec vomissements, céphalées, troubles oculaires et hallucinations, dysménorrhée, tremblement. La malade se fatigue facilement et accuse de l'essoufflement au moindre effort.

En 1934, elle est engagée comme fille de salle dans un hôpital des environs de Lille. Le jour de son départ, elle se souvient d'avoir été très fatiguée.

A ce moment, donc un an avant son admission à la Pitié, sont apparues :

— *des hémorragies digestives* : dès son arrivée à l'hôpital où elle devait être employée, elle est prise de vomissements et doit se coucher. Au bout de quelques heures, elle se plaint de douleurs abdominales, le ventre est très tendu (rappelons que la malade fut toujours constipée), la fièvre atteint 40°. On lui donne un petit lavement, et à ce moment elle fait une *hémorragie intestinale* très importante, constituée de sang noir. La malade reste couchée trois ou quatre jours, et après ce temps, fait une *hématémèse* de sang noir, d'abondance moyenne. Elle se plaint de souffrir beaucoup de l'estomac.

A la suite de ces accidents, elle resta 3 mois chez elle, presque tout le temps alitée, se plaignant toujours des mêmes douleurs, mais les hémorragies ne se sont pas reproduites.

En septembre 1934, devant la persistance de ces

troubles, elle est hospitalisée à l'hôpital de la Charité de Lille, où elle est examinée par le Docteur LANGERON.

A cette époque, il n'y avait pas de glycosurie, le B. W. se montra négatif dans le sang.

On fit un examen radiographique du tube digestif, et on discuta l'opportunité d'une intervention; celle-ci fut en fin de compte écartée, et on mit la malade à un régime qui ne l'améliora pas. Après un séjour d'un mois à l'hôpital, elle rentre chez elle.

MAIS LES TROUBLES S'AGGRAVENT :

— Douleurs abdominales et vomissements persistent, sans changement.

— *Céphalée* diffuse et constante, de plus, fréquemment sensation de « tournoisement » dans la tête, sans aucun vertige vrai. La céphalée a tendance à s'accroître, elle siège assez souvent dans la région occipitale, gênant les mouvements de la tête.

— *Hallucinations et tremblement* persistent.

SURTOUT DE NOUVEAUX TROUBLES APPARAISSENT :

— *Somnolence diurne*, assez marquée depuis un an; la malade dort bien la nuit;

— *Hoquet*, depuis un an également;

— *Pertes de connaissance*, absolument impossibles à faire préciser. Il semble que, brusquement, *la malade cesse de voir*. Parfois, elle tombe tout d'un coup, parfois elle a le temps de saisir une chaise; il ne semble pas qu'il y ait un véritable dérobement des jambes. Elle perd connaissance pendant une di-

zaine de minutes. Il n'y a pas de mouvements convulsifs, d'écume aux lèvres, d'émission d'urines.

— *Troubles oculaires*, ils deviennent importants. La lecture est assez gênée, la malade ne peut lire que 5 à 10 minutes, puis tout d'un coup la *vision est abolie*. D'autre part la lecture des petits caractères devient plus difficile. Enfin l'apparition d'une *diplopie* depuis un an (la malade dit « voir deux couteaux au lieu d'un ») complète ce tableau. La diplopie est d'ailleurs très inconstante.

EN OCTOBRE 1934, l'intensité de ces troubles motive son entrée, pour la deuxième fois, à la Charité de Lille. Elle y reste quatre mois, puis en sort, nullement améliorée, pour un motif futile. Pendant trois mois elle reste alors chez elle, où elle s'occupe à garder des enfants, mais elle dit que cette surveillance même la fatigue.

EN MAI 1935, elle entre pour la troisième fois à la Charité. Là, on remarque :

- qu'elle perd la mémoire,
- qu'elle présente parfois de l'œdème des membres inférieurs,
- qu'il n'y a pas de signes d'acromégalie,
- qu'il n'y a pas de troubles du langage, de l'équilibre, ni de troubles urinaires.

On pratique une Ponction Lominaire, qui montre un L. C. R. normal.

Elle arrive enfin dans le service de M. le Docteur VINCENT le 6 juillet.

EXAMEN. — On est en présence d'une femme *obèse*, dont les membres sont gros, mais les extrémités peu modifiées. L'abdomen est particulièrement volumineux, sillonné de *vergetures rouges* (fig.). La peau est de consistance *très ferme*, elle ne se laisse pas plisser, elle est par endroits *cyanosée*. Les cheveux sont très fins, secs, cassants; les sourcils sont très fournis. *Les poils pubiens sont rares*. Les caractères sexuels sont présents, mais sont apparus tardivement : poils à 18 ans, seins assez gros, à 22 ans.

Il semble y avoir une douleur à la pression bitemporale.

A. MOTILITÉ. — La malade marche sans hésiter, ni tituber, aussi bien en avant qu'en arrière, mais écarte un peu les jambes.

Station debout : les talons joints, elle garde bien l'équilibre, les yeux ouverts. Les yeux fermés, après quelques secondes, elle tombe en arrière (ROMBERG). *Station à cloche pied* difficile des deux côtés.

Force musculaire : normale.

La motilité passive : se fait sans raideur ni hypotonie.

La coordination : ne montre pas de troubles.

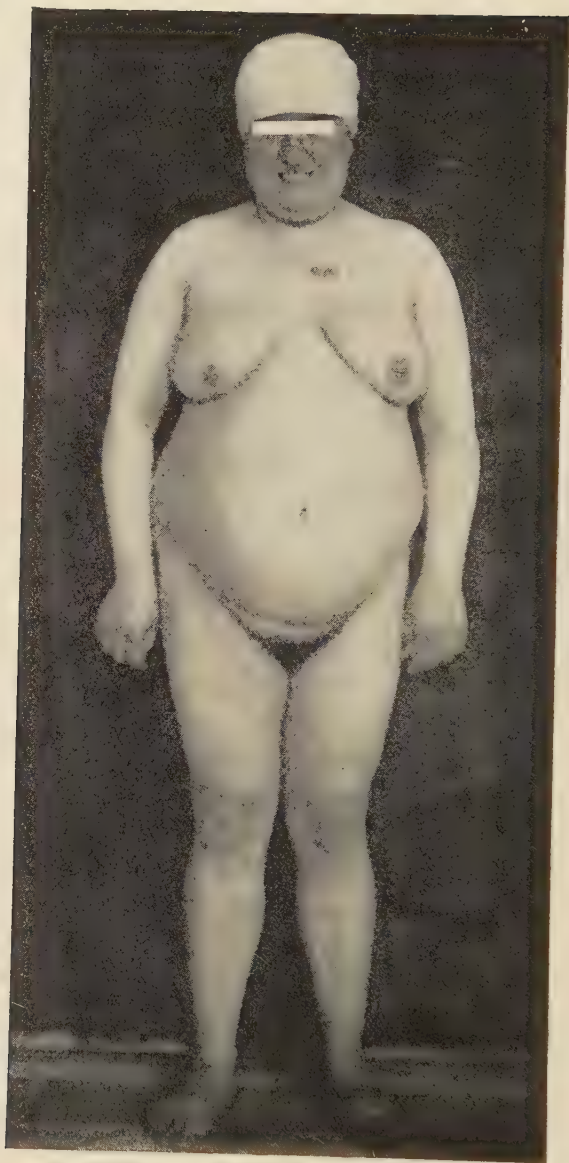
R. RÉFLEXES : les tendineux sont tous normaux.

— les cutanés : plantaire indifférent; abdominal normal.

— pupillaires : normaux en tous points.

C. SENSIBILITÉ :

— superficielle : thermique normale.



Cas N° II.
Mlle H. P..., 26 ans.



CAS N° II.

Remarquer la forme de l'abdomen et les vergetures.

— tactile : légère hypoesthésie des 4 membres, peut-être par suite de la consistance de la peau.

— profonde : normale (diapason, attitudes, sens stéréognostique).

D. NERFS CRANIENS :

I. Examen en date du 11 juillet 1935 :

V. O. D. G. = 5/15.

Le fond d'œil, les pupilles et la motilité sont normaux.

Le champ visuel est concentriquement rétréci, surtout à droite.

VIII. Hypoacousie bilatérale inconstante.

Tous les autres nerfs crâniens sont normaux.

E. PSYCHISME. — La malade est très arriérée, ne sait ni coudre ni écrire. Elle pleure facilement, s'énervé, perd la mémoire. Il n'y a pas de désorientation dans le temps et dans l'espace.

F. L'EXAMEN GÉNÉRAL enfin se montre tout à fait normal la tension artérielle est à 14 1/2-11 au Vaquez.

Les examens sérologiques en date du 8 juillet 1935, montrent que le B W avec extrait simple, avec extrait cholestériné, ainsi que le Kahn sont négatifs.

La recherche du sang dans les selles est positive.

L'examen hématologique, en date du 22 juillet 1935, montre :

G. R.	4.920.000
G. B.	12.600

Hémoglobine	90 %
Temps de saignement	2 minutes $\frac{1}{2}$
Temps de coagulation	6 minutes
Azotémie	0 gr. 20 p. 1000
Glycémie	1 gr. 007 p. 1000
Groupe sanguin IV.	

Une ventriculographie est faite le 23 juillet 1935.

Le liquide de ponction ventriculaire montre un taux d'albumine de 0,37. Les réactions de WASSERMANN, de PANDY, de WEICHBRODT et de TAKATA-ARA y sont négatives.

De tous ces examens il ressort que cette malade présente le syndrome morphologique de la maladie de Cushing, obésité, vergetures, douleurs, troubles des règles; on n'a pas noté d'hypertension, au moins au moment de l'examen; il n'y a pas cette inversion des caracteres sexuels secondaires habituels chez les femmes atteintes de maladie de Cushing; la glycémie n'est pas élevée, mais il y a eu des périodes de soif intense; par contre on retrouve ici des troubles oculaires d'une intensité anormale dans la maladie de Cushing.

Les examens successifs qui ont été pratiqués montrent que l'acuité visuelle diminue progressivement : elle n'est plus que de 1/10 pour les deux yeux, le 2 mai 1936, et à cette même date les champs visuels sont trouvés très rétrécis concentriquement, sans prédominance temporelle. Fonds d'œil et réflexes sont

normaux, alors que l'œil droit tend à dévier en dehors.

Une intervention est décidée, et pratiquée le 26 mai 1936.

Compte-rendu opératoire : Volet frontal droit. Les nerfs optiques sont à peine de longueur moyenne. Il existe une console osseuse presque comme dans l'acromégalie. Dans l'espace inter-opto-chiasmatique, un épais voile arachnoïdien est très adhérent aux deux nerfs et au chiasma. La capsule est en creux; on peut passer une petite curette sous la console et ramener deux ou trois fragments gros comme un grain de plomb O. Le reste de l'intervention fut sans histoire.

L'examen histologique de la pièce, c'est-à-dire des fragments ramenés par la curette, montrèrent, sur des coupes multiples, qu'il s'agissait de *tissu hypophysaire normal*.

Ultérieurement, cette malade a pu rentrer chez elle. L'intervention n'a pas paru influencer considérablement le syndrome morphologique, mais a eu par contre d'heureux effets sur les troubles visuels. Il est à peine besoin de préciser que cette malade n'est pas perdue de vue.

CAS N° III

Nous n'avons malheureusement pas pu nous procurer l'observation clinique de cette malade. Cependant, nous n'hésitons pas à la présenter comme un

cas de maladie de CUSHING. M. le Docteur Clovis VINCENT nous a donné à cet égard toute certitude, et on connaît la haute autorité qui s'attache à son nom.

Il s'agissait là encore d'une jeune femme qui, outre le syndrome clinique bien connu, y compris l'aménorrhée, présentait de la somnolence des vomissements et une baisse de la vue depuis un an, lorsqu'elle entra à la Pitié (juillet 1935).

Le 11 juillet 1935, on lui trouve une hémianopsie latérale homonyme, et une acuité visuelle de 5/10 pour les deux yeux.

Le 12 juillet 1935, l'urée sanguine est trouvée à 0 gr. 40 p. 1000, le BW est négatif.

Le 29 du même mois, un examen hématologique donne les résultats suivants :

G. R.	4.680.000
G. B.	4.200
Hémoglobine	80 %
Temps de saignement	5 min. 10 sec.
Temps de coagulation	3 min. 30 sec.
Groupe sanguin : IV.	

Le 1^{er} août 1935, la ventriculographie est pratiquée. On retire 22 cc. de liquide à droite, 14 cc. à gauche.

Il n'y a pas de réaction cellulaire dans ce liquide.

La proportion d'albumine est de 0,12 à droite, de 0,14 à gauche.

Les réactions de BW et de Takata-Ara y sont négatives.

La malade étant décédée le lendemain de la ventriculographie, l'autopsie fut pratiquée le 4 août 1935.

— *L'examen du cerveau* montre que les ventricules latéraux sont symétriques, mais très augmentés de volume. Cette hydrocéphalie paraît résulter de l'aplatissement des deux trous de Monro par une poche de Rathke qui fait saillie dans le 3^e ventricule, dont elle repousse le plancher vers le haut. La partie supérieure de la poche et le plancher du 3^e ventricule font une saillie du volume d'une petite noix; le 3^e ventricule est méconnaissable. La poche a la taille d'une noix, sa paroi interne est tapissée de petites formations en forme de papilles minuscules qui sont probablement des dépôts de cholestérine. Il y a au niveau de l'infundibulum un dépôt cholestérinique du volume d'un haricot.

— *L'examen histologique* du prélèvement fait au niveau de l'infundibulum montre qu'il s'agit d'une tumeur de la poche de Rathke.

L'hypophyse a été étudiée sur des coupes colorées à l'hématéine-éosine. On est frappé par le grand nombre de cellules sphériques à noyau central et à protoplasme intensément éosinophile, qui existent un peu partout dans l'hypophyse. Il y a également de grands éléments — peu nombreux d'ailleurs — à protoplasme basophile et dont le noyau est presque toujours périphérique et très souvent lobulé, très polymorphe et quelquefois multiple. Ces altérations cytologiques de l'hypophyse ne sont pas homogènes, et la structure normale subsiste en certains endroits.

En résumé, il y a donc une prolifération intense

des cellules éosinophiles coexistant avec des altérations dégénératives des cellules basophiles.

— *Le poumon* montrait des lésions d'œdème aigu.

— *Le foie* était le siège d'une infiltration graisseuse peu importante.

— *La thyroïde*, ainsi que *les ovaires*, ne montraient pas de lésions importantes.

Ce dernier cas était donc un syndrome de CUSHING, avec troubles visuels marqués, chez une malade porteuse d'une tumeur de la poche de Rathke, avec intense prolifération éosinophile au niveau de l'hypophyse.

CONCLUSIONS

1° CUSHING a décrit un syndrome caractérisé schématiquement par :

- une obésité de type spécial, affectant surtout la face et l'abdomen, épargnant les membres;

- des stries cutanées pourpres, siégeant principalement sur l'abdomen;

- un ralentissement de l'activité génitale, beaucoup plus net chez la femme (aménorrhée) que chez l'homme (impuissance non constante);

- une hypertrichose avec distribution masculine des poils chez la femme;

- de l'hypertension artérielle;

- des troubles de décalcification ou d'ostéoporose;

- une polyglobulie, avec hyperglycémie et hypercalcémie.

Ce syndrome a été attribué par CUSHING à un adénôme basophile de l'hypophyse, lequel est généralement de petites dimensions, et compatible avec une existence prolongée.

2° Cependant, CUSHING lui-même n'a pas trouvé constamment cet adénôme dans tous les cas répondant au syndrome par lui décrit. De même, d'autres

auteurs ont trouvé ce syndrome clinique, à l'exclusion de tout adénôme basophile, et ont constaté la présence de lésions endocriniennes diverses, en particulier au niveau des surrénales et du thymus.

3° Nous apportons trois observations de syndrome de CUSHING très nettement caractérisées en clinique. Or, dans deux de ces cas (I et III), il s'agissait non point d'un adénôme basophile, mais d'une volumineuse tumeur chromophile (cas I) ou d'une tumeur de la poche de Rathke avec prolifération éosinophile (cas III), l'une et l'autre ayant entraîné des troubles oculaires par compression des nerfs optiques. Dans un troisième cas (II), accompagné lui aussi de troubles oculaires importants, l'intervention — à laquelle la malade a survécu — a amélioré les troubles de la vue, mais les fragments d'hypophyse prélevés ne présentaient aucun caractère tumoral.

4° Par conséquent, si une lésion hypophysaire est capable de déterminer un syndrome de CUSHING, cette lésion n'est pas obligatoirement constituée par un adénôme basophile.

Vu, Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu, le Président de la Thèse,
FIESSINGER.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE (loco citato).

1. HARVEY CUSHING. — The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 50, 1932.
2. PHILIBERT. — L'adénôme basophile hypophysaire ou maladie de Cushing. *Clinique et Laboratoire*, Novembre 1936.
3. R. C. MOEHLIG (Detroit). — Basophilic adenoma of the pituitary (pituitary basophilism). *The Journ. of the Am. Med. ass.*, Oct. 29, 1932.
J. BORAK. — Ueber den Ursprung der Akroparästhesien. *Endokrinol*, 5, 9, 28, Oct. 1929.
4. MAX ARON, C. van CAULAERT et J. STAHL. — Recherches sur le diagnostic des troubles fonctionnels du lobe antérieur de l'hypophyse et sur certains déséquilibres endocriniens auxquels ils participent. *Press. Med.*, 31-12-1932.
5. MAX ARON. — Parallélisme des taux respectifs d'excrétion de la thyroostimuline et de la gonadostimuline préhypophysaires dans le milieu intérieur chez l'homme dans des conditions normales et pathologiques. Comptes rendus des séances de la Sté de Biologie, 13 mai 1933.
6. RIVOIRE. — Hypophyse et glandes mammaires. *Presse Médicale*, 6-2-1933. Hypophyse et surrénales. *Ibid.*, 2-3-1935. Hypophyse et parathyroïdes, *Ibid.*, 3-4-1935. Hypophyse et pancréas. *Ibid.*, 11-5-1935.
7. RIDDLE, SMITH, BATES, MORAN et LAHR. — *Endocrinology*; Janvier 1936.
8. LOEB, SAXTON et HAYWARD. — *Endocrinology*, Juillet 1936.

9. W. BERBLINGER. — Zur Kenntnis der Cushinschen Krankheit. *Medizinische Klinik*, 3, 10 et 17 juillet 1936.
10. J. LHERMITTE, J. DE MASSARY et J. O. TRELLES. — L'obésité hypophysaire et l'obésité hypothalamique. *Rev. neurol.*, tome I, n° 3, Mars 1934. Séance du 1^{er} mars.
11. W. BERBLINGER. — Die Adenome der Hypophyse. *Der Nervenarzt*, 15-7 et 15-8-1936.
12. W. BERBLINGER. — Basophiles dans l'adéno-hypophyse et dans la neuro-hypophyse au cours de l'hypertension essentielle et de l'éclampsie. *Endokrinologie*, Septembre 1935.
13. M. ROCH (de Genève). — Le rôle des sécrétions endocrines dans la pathogénie de l'hypertension artérielle. *Bruxelles Médical*, 22 et 29 sept. 1935.
14. ARTHUR JORES. — Die Bedeutung der Hypophyse für die Entstehung des Hochdruckes, insbesondere der essentiellen Hypertonie. *Klin. Woch.*, 13-6-1936.
15. P^r J. RATNER (Leningrad). — Maladie de Cushing et interrénalisme. *Zeitschrift für klinische Medizin*, 14 mars 1936.
16. RÉMY COLLIN et J. WATRIN. — Action sur l'ovaire de cobaye des injections de post-hypophyse. *Comptes rendus des séances de la Sté de Biologie*, 13 janv. 1933.
17. W. CRAMER et E. S. HORNING. — L'effet de l'œstrine sur l'hypophyse. *The Lancet*, 9 mai 1936.
18. B. ZONDECK. — Tumour of the Pituitary induced with follicular hormone. *The Lancet*, 4 avril 1936.
19. COLLIP, SELYE, THOMPSON et WILLIAMSON. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1933, XXX, 590. *Virchows Arch. für pathol. Anat.*, 1933, XXIII, 290.
EVANS, SIMPSON et WILLIAMS. — *Univ. California Publ. Anat.*, 1934, I, 161.
20. E. LAQUEUR et Th. DEELEN. — L'action thérapeutique du menformon dans la maladie de Cushing. *Nederlandsch Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 22-2-1936.
21. R. C. MOEHLIG et G. S. BATES. — Influence de l'hypophyse sur la formation des érythrocytes. *Arch. Int. Med.*, Février 1933.

22. CURT SCHMIDT. — Beitrag zum Cushingschen Syndrom. *Klinische Woch.*, 3-10-1936.
23. J. LENDVAI. — Données sur la pathologie et la thérapeutique de la maladie de Cushing. *Orvosi Hetilap*, 28-12-1935.
24. K. H. HILDEBRAND. — L'adénôme hypophysaire basophile de Cushing. *Klinische Wochenschr.*, 6-7-1935.
25. ESKIL KYLIN. — Ueber zwei Fälle, die geeignet sind, die Bedeutung der Hypophyse für die Blutdruckregulation zu erhellen. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*, 14-11-1935.
26. E. RUTISHAUSER. Obésité. (Basophilisme hypophysaire). *Deutsches Arch für klin. Medizin*, 25-10-1933.
27. LENDVAI. — Un cas de syndrome de Cushing avec guérison apparente par le traitement parathyroïdien. *Wien. klin. Wochenschr.*, 22-6-1936.
28. PERO. — Maladie de Cushing et maladie de Recklinghausen. *Rivista di patologia nervosa e mentale*, Janv.-Fév. 1936.
29. R. RABINZON et A. WITONSKI. — Syndrome de Cushing; contribution à sa pathogénie. *Warszawskie Czasopismo Lekarskie*, 3 octobre 1935.
30. CROUZON, MARQUEZY et BRAULT. — Syndrome de Cushing ? *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 18 mai 1936.
31. SOKOLOW et GROMOW. — De l'hirsutisme chez les enfants. *Revue endocrinologique russe*, jubilé Scharwinsky, 1934.
32. P^r MERKLEN, MAX ARON, L. ISRAEL et A. JACOB. — Du rôle de la préhypophyse dans certaines obésités et maigresurs. *Progrès Médical*, 28-11-1936.
33. OTTO LEYTON. — Multiglandular disease. *The Lancet*, 9-6-1934.
34. DOROTHY HARE, JOAN M. ROSS et A. CROOKE. — Carcinôme de la surrénale accompagné d'un syndrome pituitaire basophile de Cushing. *The Lancet*, 20 juillet 1935.

35. J. BERTIL (Stockholm). — Syndrome cortico-surrénal dans un cas de tumeur d'une glande surrénale accessoire. *Acta Medica Scandinavica*, fasc. 4, 1936.
36. Th. Hart de RUYTER. — Un cas de syndrome de Leyton avec psychose. *Nederland. Tijdschr. voor Geneeskunde*, 23 mai 1936.
37. C. J. FULLER and Dorothy S. RUSSELL. — Chromophobe adenoma of the Pituitary associated with Cushing's syndrome. *The Lancet*, 25-7-1936.
38. HURST BROWN. — *The Lancet*, 1928, II, 1022.
39. CALDER and PORRO. — *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 1935, LVII.
40. LESCHER and ROBB-SMITH. — *Quarterly Journal of Med.*, 1935, IV, pp. 23-25.
41. KEPLER, KENNEDY, DAVIS, WALTERS and WILDER. — *Proc. Mayo Clinic.*, 1934, IX.
42. CROOKE. — *Journal of pathol. and Bacteriol.*, 1935, XLI.
43. WIETH-PEDERSEN. — *Hospitastid.*, 1931, LXXIV, 1231.
44. REICHMANN. — *Deutsches Archiv für klin. Medizin*, 1919, CXXX, 132.
45. FORCONI. — *Arch. Ital. Anatom. e istolog.*, 6 (1935).
46. Th. KONSCHIEGG. — *Virchows Archiv*, 48; H 4 (1935).
47. ASSMANN-KRAUSPE. — *Klinische Wochenschrift*, 1935, Nr 46.
48. J. ABADIE, PAULY et H. BARGUIES. — Un cas d'acromégalie par adéno-épithéliome du lobe antérieur de l'hypophyse. *Journal de Médecine de Bordeaux et du S.-O.*, 1936.
49. M. HOMMES. — Het Syndroom van Cushing. *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, 11-7-1936.

BIBLIOGRAPHIE (complément).

50. BISHOP et CLOSE. — Case of basophil adenoma of anterior lobe of the Pituitary (Cushing Syndrome). *Guy's Hospital Rep.*, 82, avril 1932.
51. F. P. WEBER. — Basophilic pituitarism (Cushing's endocrine pituitary syndrome) and basophilis hypopituitarism. *Brit. Med. Journ.*, 21-5-1932.
52. O. MAAS. — Adénôme pituitaire avec obésité. *Endokrinologie*, Sept. 1930.
53. CUSHING. — Nouvelles notes sur le basophilisme pituitaire. *The Journ. of the Am. Med. Ass.* 23-7-1932.
54. L. BORCHARDT. — Cerebro-pituitary obesity. *Endokrinologie*, 10, 250-270, 1932.
55. F. SCHIASSI. — Considérations sur le syndrome clinique de l'adénôme basophile de l'hypophyse (Pituitary basophilism de Cushing). 3^e congrès de la Soc. Ital. Oto-neuro-ophth. et 1^{er} Congrès de la Soc. de radio-neuro-chir., Bologne 12 et 13 octobre 1932.
56. E. S. FRANCK. — Cerebral obesity : case in a girl of 3 years old. *Maandschr. voor Kindergeneesk.*, novembre 1932.
57. CASTEX et SCHTEINGART. — L'obésité neuro-hypophysaire. *Revue Sud-Améric de médecine et de chirurgie*, mai 1933.
58. E. ZEYNECK. — Ueber das Strukturbild der Hypophyse bei der sogenannten konstitutionnelle Fettsucht. Frankfurt. *Zeitschr. f. Pathol.* 44, 387-404, 1933.
59. M. BERTOLOTTI. — Morfologia della sfenoïda e della sella turcica nell' acidismo e nel basofilismo pituitario. *Rivista oto-neuro-ophth.*, sept., oct. 1933.
60. E. B. CASTILLO, N. CONTRERAS ORTIZ, J. REFORZO MEMBRIVES. — El síndrome acute hipofisario de basofilismo, la basophilie. — *Semana medica*, 18-1, 1934.

61. W. E. FOGGIE et G. L. MONTGOMERY. — Adreno-genital syndrome; illustrative case with special reference to Cushing new pituitary syndrome. *Edinburg M. J.*, 41, 29-42, janvier 1934.
62. F. G. LESCHER et A. H. T. ROBB-SMITH. — History of case of carcinoma of adrenal cortex with Cushing syndrome. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 27 février 1934.
63. C. WALL. — Adreno-genital syndrome (Cushing type). *Proc. Roy. Soc. Med.*, Ibid.
64. E. J. KEPLER et OTHERS. — Supra-reno-cortical syndrome and pituitary basophilism; presentation of three new cases. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 9, 169-181, 21 mars 1934.
65. E. J. KRAUSS. — Morbus Cushing, konstitutionnelle Fettsucht und interrenaler Virilismus, nebst Bemerkungen über den « diabète des femmes à barbe ». *Klinische Wochenschrift*, 13, 487-489, 31 mars 1934.
66. K. HEGEDUS. — Un cas de syndrome de Cushing. *Orvosi Hetilap.*, 7 avril 1934.
67. E. A. PRITCHARD. — Pituitary basophilism. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 27 avril 1934.
68. K. W. THOMPSON et H. CUSHING. — Experimental pituitary basophilism. *Proc. Roy. Soc. London*, 1^{er} mai 1934.
69. IRVING et H. PARDEE. — Basophil syndrome of the pituitary. *Archives of neurology and psychiatry*, vol. XXXI, n° 5, mai 1934.
70. E. STOLKIND. — Cushing basophil syndrome. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 27 juin 1934.
71. C. G. INGVARSSON. — Un cas de basophilisme pituitaire (syndrome de Cushing). *Svenska Läk. Tidning*, 31, 13 juillet 1934.
72. F. JAMIN. — Die hypophysäre Plethora (Cushingsche Krankheit), pituitary basophilism, *Münchener Medizinische Wochenschrift*, 81, 13 juillet 1934.
73. P. BASTENIE. — Le syndrome de Cushing et la basophilie hypophysaire. *Le Scalpel*, 22-9-1934.
74. BERGSTRAND. — Lutéinisation des ovaires dans un cas

- de maladie de Cushing. *Virchows Archiv für pathol. Anat.*, 293; 413-428, 1934.
75. GAMMA. — *Minnesota med.*, 2; 353-359. Octobre 1934.
GAMMA. — *Ibid.*, 2; 593-602. Octobre 1934.
76. PÉREMY. — Observation clinique de 80 cas de tumeurs de l'hypophyse. *Klin. Woch.*, 19-1-1935.
77. ANDERSEN. — Syndrome de basophilisme pituitaire de Cushing. *Sté belge de neurologie*, séance du 22-12-1934, in *Bruxelles méd.* 20-1-1935 .
78. WAHL, MOARE and YOUNG. — *Radiology*, 24; 53-57. Janvier 1935.
79. GOLDZIEHER et KOSTER. — Adrenal cortical hyperfunction relation to pituitary basophilism. *American Journal of Surgery*, 27; 93-106. Janvier 1935.
80. W. SUSMAN. — Adenomata of the Pituitary with special Reference to Pituitary Basophilism of Cushing. *British Journal of Surgery*, janvier 1935, p. 539.
81. SWAN and STEPHENSON. — *The Lancet*, 16 février 1935.
82. CLOSE. — *British med. Journ.*, 356-357. Février 1935.
83. GIRAUD, J. MARGAROT et RIMBAUD (Montpellier). — Syndrome de Cushing avec paraplégie spasmodique. *Presse médicale*, 25 mai 1935.
84. MAC CALLUM, W. G., T. B. FUTCHER, G. LYMAN DUFF AND READ ELLSWORTH. — Relation of the Cushing syndrome to the pars intermedia of the hypophysis. *Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, 56. Juin 1935.
85. PARDEE. — Hyperplasie basophile dans l'hypertension. *Am. J. M. Sc.* Juillet 1935.
86. L. CANNARO et R. BENINATO. — Recherches sur la destruction par les rayons X du lobe antérieur de l'hypophyse. *Endokrinologie*. Juillet 1935.
87. E. BUSCH. — Ueber die Behandlung von Hypophysengeschwülsten. *Der Nervenarzt*, 15-7-1935.
88. WRIGHT. — Quatre cas de syndrome de Cushing, *M. Record*, 20 février 1935.
89. JONAS. — Syndrome de Cushing, *Casop. Lek. Cesk.*, 1935.
90. HUBER-LIÈVRE. — *Annales de Médecine*. Novembre 1935..

91. HOFFMANN. — Syndrome de Cushing avec hémorragies génitales. *Klinische Wochenschrift*, 2 nov. 1935.
92. B. ZONDECK. — Diminution des fonctions du lobe antérieur de l'hypophyse par les injections d'hormone folliculaire. *The Lancet*, 10-19-1936.
93. P^r MERKLEN, MAX ARON, L. ISRAEL et A. JACOB. — Tests histologiques de l'hyperfonctionnement préhypophysaire chez certains obèses. *Bull. et Méd. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, séance du 25-10-1935, n° du 4 nov. 1935.
94. L. CANNAMO. — Insulinorésistance et irradiation de l'hypophyse. *Il policlinico* (sez. pratica), 15 juin 1936.
95. L. JAEGER. — Le rôle de l'hypophyse dans les phénomènes de la nutrition. *Monde Médical*, 15 mai 1935.
96. L. VAN BOGAERT. — Hypertension artérielle et hypophyse. *Le Scalpel*, 3-10-1936.
97. HANSSEN. — Syndrome de Cushing. *Acta Medica Scandinavica*, 19-9-1936.
98. MARANON et DOMENECH. — Variations de la pression sanguine dans les affections de l'hypophyse. *The british Med. Journ.*, 31-10-1936.
99. COLLIP. — Les hormones du lobe antérieur de l'hypophyse. Etat actuel de la question. *Journal Médical français*, 10-10-1936.
100. ZONDECK. — Recherches sur les relations réciproques entre l'hormone gonadotrope de l'anté-hypophyse, l'œuf et la folliculine. *Ibid.*
101. AUZEPY. — Maladie de Cushing, revue générale. *Gaz. des hôp.*, 7-11-1936.
102. B. ZONDECK. — Perturbations du métabolisme du calcium peut-être d'origine centrale (Transostose centrale). *Wien, klin. Wochenschr.*, 16-10-1936.
103. ESKIL KYLIN. — Résultats de la transplantation de 24 hypophyses. *Klinische Wochenschrift*, 28-11-1935.

